

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-41139

(43) 公開日 平成6年(1994)2月15日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 491/048		7019-4C		
495/04	1 0 5 A	9165-4C		
// A 6 1 K 31/435	A C B	9360-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 34 頁)

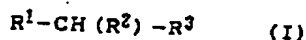
(21) 出願番号	特願平4-239083	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成4年(1992)9月8日	(71) 出願人	000000206 宇部興産株式会社 山口県宇部市西本町1丁目12番32号
(31) 優先権主張番号	特願平3-227875	(72) 発明者	小池 博之 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(32) 優先日	平3(1991)9月9日	(72) 発明者	浅井 史敏 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 大野 彰夫
(31) 優先権主張番号	特願平4-138529		
(32) 優先日	平4(1992)5月29日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒドロピリジン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式



〔式中、 R^1 : 置換されていてもよいフェニル基 ; R^2 : 置換されていてもよい脂肪族アシル基、置換されたベンゾイル基、ジヒドロジオキサジニル基 ; R^3 : 置換されていてもよい縮環されたヒドロピリジル基、特に、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ〔3, 2-C〕ピリジン-5-イル基または4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔3, 2-C〕ピリジン-5-イル基〕を有するヒドロピリジン誘導体。

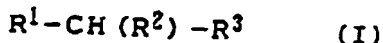
【効果】 この化合物は、すぐれた血小板凝集抑制作用等を有し、抗血栓、抗血栓剤として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



【式中、 R^1 は、置換されていてもよいフェニル基を示し、 R^2 は、置換されていてもよい脂肪族アシル基、置換されたベンゾイル基、またはジヒドロジオキサジニル基を示し、 R^3 は、置換されていてもよい縮環されたヒドロピリジル基を示す。】を有するヒドロピリジン誘導体及びその薬理上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の目的】

【0002】

【産業上の利用分野】本発明は、すぐれた血小板凝集抑制作用等を有し、抗血栓、抗塞栓剤として有用なヒドロピリジン誘導体及びその薬理上許容される塩に関する。

【0003】

【従来の技術】血小板凝集抑制作用等を有するヒドロピリジン誘導体としては、例えば、5-(2-クロロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、5-(2-クロロ- α -メトキシカルボニルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン等が知られている(例えば、米国特許4,051,141号、特開昭59-27895号公報等)。しかしながら、これらの化合物には、作用発現に要する時間が長い等の問題点を有するものがあり、これらの問題点を改善し、さらにすぐれた血小板凝集抑制作用等を有する化合物の開発が望まれていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、長年に亘り、一連のヒドロピリジン誘導体を合成し、これらの薬理作用を検討してきた。その結果、特異な置換基を有するヒドロピリジン誘導体がすぐれた血小板凝集抑制作用を有し、さらに、副作用も少なく、抗血栓剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】

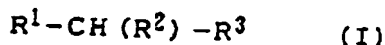
【発明の構成】

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明のヒドロピリジン誘導体は、一般式

【0007】

【化2】



【0008】を有する。

【0009】上記式中、 R^1 は、置換されていてもよいフェニル基を示し、 R^2 は、置換されていてもよい脂肪族アシル基、置換されたベンゾイル基またはジヒドロジ

2

オキサジニル基を示し、 R^3 は、置換されていてもよい縮環されたヒドロピリジル基を示す。

【0010】 R^1 の置換されていてもよいフェニル基の置換基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソブチルのような直鎖もしくは分鎖状の C_1-C_4 アルキル基(好適には、メチル、エチル基)；弗素、塩素、臭素、沃素原子のようなハロゲン原子(好適には、弗素、塩素原子)；フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2-ヨードエチル、2-フルオロプロピル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、2-フルオロブチル、3-フルオロブチル、4-クロロブチル、4-フルオロブチルのようなハロゲノ- C_1-C_4 アルキル基(好適には、フルオロ置換- C_1-C_4 アルキル基、さらに好適には、フルオロ置換-メチル基)；水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソブトキシのような直鎖もしくは分鎖状の C_1-C_4 アルコキシ基(好適には、メトキシ、エトキシ基)；フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2-ヨードエトキシ、2-フルオロプロポキシ、3-フルオロプロポキシ、2-フルオロイソプロポキシ、4-フルオロブトキシのような直鎖もしくは分鎖状のハロゲノ- C_1-C_4 アルコキシ基(好適には、フルオロ置換- C_1-C_4 アルコキシ基、さらに好適には、フルオロ置換-メトキシ基)；メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、イソブチルチオのような直鎖もしくは分鎖状の C_1-C_4 アルキルチオ基(好適には、メチルチオ、エチルチオ基)；フルオロメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、2-フルオロエチルチオ、2-クロロエチルチオ、2-ブロモエチルチオ、2-ヨードエチルチオ、2-フルオロプロピルチオ、3-フルオロプロピルチオ、2-フルオロイソプロピルチオ、4-フルオロブチルチオのような直鎖もしくは分鎖状のハロゲノ- C_1-C_4 アルキルチオ基(好適には、フルオロ置換- C_1-C_4 アルキルチオ基、さらに好適には、フルオロ置換-メチルチオ基)；アミノ基；ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリルのような C_1-C_6 アルカノイル基(好適には、ホルミル、アセチル基)；フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、プロモアセチル、ヨードアセチル、3-フルオロプロピオニル、4-フルオロブチリル、5-フルオロバレリルのようなハロゲノ- C_1-C_6 アルカノイル基(好適には、フルオロ置換- C_1-C_6 アルカノイル基、さらに好適には、

フルオロ置換-アセチル基) ; カルボキシ基 ; メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような直鎖もしくは分鎖状のC₁-C₄アルコキシカルボニル基(好適には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基) ; カルバモイル基 ; シアノ基 ; ニトロ基 ; メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、ブタンスルホニル、sec-ブタンスルホニル、t-ブタンスルホニル、イソブタンスルホニルのような直鎖もしくは分鎖状のC₁-C₄アルカンスルホニル基(好適には、メタンスルホニル、エタンスルホニル基) ; フルオロメタンスルホニル、ジフルオロメタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、2-フルオロエタンスルホニル、2-クロロエタンスルホニル、2-ブロモエタンスルホニル、2-ヨードエタンスルホニル、3-フルオロプロパンスルホニル、4-フルオロブタンスルホニルのような直鎖もしくは分鎖状のハロゲン-C₁-C₄アルカンスルホニル基(好適には、フルオロ置換-C₁-C₄アルカンスルホニル基、さらに好適には、フルオロ置換-メタンスルホニル基) ; またはスルファモイル基であり得、好適には、C₁-C₄アルキル基 ; ハロゲン原子 ; フルオロ置換-C₁-C₄アルキル基 ; 水酸基 ; C₁-C₄アルコキシ基 ; フルオロ置換-C₁-C₄アルコキシ基 ; C₁-C₄アルキルチオ基 ; フルオロ置換-C₁-C₄アルキルチオ基 ; アミノ基 ; C₁-C₆アルカノイル基 ; フルオロ置換-C₂-C₆アルカノイル基 ; C₁-C₄アルコキシカルボニル基 ; カルバモイル基 ; シアノ基 ; ニトロ基 ; C₁-C₄アルカンスルホニル基 ; フルオロ置換-C₁-C₄アルカンスルホニル基 ; またはスルファモイル基であり、更に好適には、メチル基、エチル基、ハロゲン原子、フルオロ置換-メチル基、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、フルオロ置換-メトキシ基、メチルチオ基、フルオロ置換-メチルチオ基、ホルミル基、アセチル基、フルオロ置換-アセチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、フルオロ置換-メタンスルホニル基またはスルファモイル基であり、特に好適には、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、シアノ基またはニトロ基であり、最も好適には、弗素原子、塩素原子またはトリフルオロメチル基(特に、弗素原子または塩素原子)である。

【0011】該置換基の数は、立体障害等の問題を除き、1乃至5であり、好適には、1乃至3であり、特に

好適には、1乃至2である。また、置換位置は、好適には、パラまたはオルトであり、特に好適には、オルトである。

【0012】R²の置換されていてもよい脂肪族アシル基の脂肪族アシル基は、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル基のような直鎖もしくは分枝状のC₁-C₁₀アルカノイル基 ; アクリロイル、メタアクリロイル、2-ブテノイル、2-ペンテノイル、2-ヘキセノイルのような直鎖もしくは分枝状のC₃-C₆アルケノイル基 ; またはシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニルのようなC₃-C₇シクロアルキルカルボニル基であり得、好適には、C₃-C₆アルカノイル基またはC₃-C₆シクロアルキルカルボニル基であり、さらに好適には、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル基である。

【0013】また、脂肪族アシル基の置換基は、例えば、ハロゲン原子、水酸基、C₁-C₄アルコキシ基またはシアノ基であり、これらは、前記フェニル基の置換基で定義したものと同意義を示し、好適には、弗素原子、塩素原子、水酸基、メトキシ基、エトキシ基またはシアノ基であり、特に好適には、弗素原子である。

【0014】置換された脂肪族アシル基の具体的な基は、例えば、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、ブロモアセチル、ヨードアセチル、3-フルオロプロピオニル、3-クロロプロピオニル、3-ブロモプロピオニル、3-ヨードプロピオニル、4-フルオロブチリル、4-クロロブチリル、5-フルオロバレリル、ヒドロキシアセチル、3-ヒドロキシプロピオニル、4-ヒドロキシブチリル、5-ヒドロキシバレリル、メトキシアセチル、3-メトキシプロピオニル、4-メトキシブチリル、5-メトキシバレリル、エトキシアセチル、3-エトキシプロピオニル、4-エトキシブチリル、5-エトキシバレリル、シアノアセチル、3-シアノプロピオニル、4-シアノブチリル、5-シアノバレリル、3-フルオロアクリロイル、3-クロロアクリロイル、3-シアノアクリロイル、2-フルオロシクロプロピルカルボニル、2,2-ジフルオロシクロプロピルカルボニル、2-クロロシクロプロピルカルボニル、2-ブロモシクロプロピルカルボニル、2-フルオロシクロブチルカルボニル、2-クロロシクロブチルカルボニル、2-フルオロシクロペンチルカルボニル、2-クロロシクロペンチルカルボニル、2-フルオロシクロヘキシルカルボニル、2-クロロシクロヘキシルカルボニル、2-ヒドロキシシクロプロピルカルボニル、2

5

6

ーヒドロキシシクロブチルカルボニル、2-ヒドロキシシクロペンチルカルボニル、2-ヒドロキシシクロヘキシルカルボニル、2-メトキシシクロブチルカルボニル、2-メトキシシクロペンチルカルボニル、2-メトキシシクロヘキシルカルボニル、2-エトキシシクロブチルカルボニル、2-エトキシシクロペンチルカルボニル、2-エトキシシクロヘキシルカルボニル、2-シアノシクロブチルカルボニル、2-シアノシクロペンチルカルボニル、2-シアノシクロヘキシルカルボニル基であり得、好適には、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、3-フルオロプロピオニル、3-クロロプロピオニル、ヒドロキシアセチル、3-ヒドロキシプロピオニル、メトキシアセチル、3-メトキシプロピオニル、エトキシアセチル、シアノアセチル、3-シアノプロピオニル、3-フルオロアクリロイル、2-フルオロシクロブチルカルボニル、2, 2-ジフルオロシクロブチルカルボニル、2-クロロシクロブチルカルボニル、2-フルオロシクロブチルカルボニル、2-クロロシクロペンチルカルボニル、2-フルオロシクロヘキシルカルボニル、2-ヒドロキシシクロブチルカルボニル、2-メトキシシクロブチルカルボニル、2-エトキシシクロブチルカルボニル、2-シアノシクロブチルカルボニル基であり、更に好適には、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、3-フルオロプロピオニル、ヒドロキシアセチル、メトキシアセチル、シアノアセチル、2-フルオロシクロブチルカルボニル、2-クロロシクロブチルカルボニル、2-フルオロシクロペンチルカルボニル、2-メトキシシクロブチルカルボニル基であり、特に好適には、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、3-フルオロプロピオニル、ヒドロキシアセチル、メトキシアセチル、シアノアセチル、2-フルオロシクロブチルカルボニル基である。

【0015】 R^2 の置換されたベンゾイル基の置換基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソブチルのような直鎖もしくは分鎖状の $C_1 - C_4$ アルキル基（好適には、メチル、エチル基）；弗素、塩素、臭素、沃素原子のようなハロゲン原子（好適には、弗素、塩素原子）；またはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソブトキシのような直鎖もしくは分鎖状の $C_1 - C_4$ アルコキシ基（好適には、メトキシ、エトキシ基）であり得、好適には、ハロゲン原子であり、特に好適には、弗素原子である。また、該置換基の数は、立体障害等の問題を除き、1乃至5であり、好適には、1乃至3

であり、特に好適には1乃至2である。

【0016】 R^2 のジヒドロジオキサジニル基は、好適には、5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン-3-イル基である。

【0017】 R^2 の置換されていてもよい縮環されたヒドロピリジル基の縮環されたヒドロピリジル部分は、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、ピリダジンのような窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含有する5乃至6員環状ヘテロアリアル環と縮環されたテトラヒドロピリジル基であり得、好適には、フランまたはチオフェン環と縮環されたテトラヒドロピリジル基であり、さらに好適には、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ピリジン-5-イル基または4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2, -c]ピリジン-5-イル基であり、特に好適には、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-5-イル基である。

【0018】縮環されたヒドロピリジル基の置換基は、例えば、水酸基； $C_1 - C_4$ アルコキシ基； $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシもしくは $C_6 - C_{10}$ アリールカルボニルオキシで置換された $C_1 - C_4$ アルコキシ基； $C_7 - C_{13}$ アラルキルオキシ基； $C_1 - C_{18}$ アルカノイルオキシ基； $C_3 - C_6$ アルケノイルオキシ基； $C_3 - C_7$ シクロアルキルカルボニルオキシ基； $C_6 - C_{10}$ アリールカルボニルオキシ基； $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルオキシ基； $C_7 - C_{13}$ アラルキルオキシカルボニルオキシ基；フタリジルオキシ基；（5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシ基；アミノ基；モノ-もしくはジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ基； $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシもしくは $C_6 - C_{10}$ アリールカルボニルオキシで置換された $C_1 - C_4$ アルキルアミノ基； $C_7 - C_{13}$ アラルキルアミノ基； $C_1 - C_{18}$ アルカノイルアミノ基； $C_3 - C_6$ アルケノイルアミノ基； $C_3 - C_7$ シクロアルキルカルボニルアミノ基； $C_6 - C_{10}$ アリールカルボニルアミノ基； $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルアミノ基； $C_7 - C_{13}$ アラルキルオキシカルボニルアミノ基；フタリジルアミノ基；（5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルアミノ基またはニトロ基であり得る。

【0019】上記置換基において、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基等もしくは $C_1 - C_4$ アルキルアミノ基の $C_1 - C_4$ アルキル部分、 $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシ等の $C_1 - C_6$ アルカノイル部分、 $C_3 - C_6$ アルケノイルオキシ基等の $C_3 - C_6$ アルケノイル部分、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルカルボニルオキシ基等の $C_3 - C_7$ シクロアルキルカルボニル部分は、前記の R^1 または R^2 におけるものと同様である。

【0020】 $C_7 - C_{13}$ アラルキルオキシ基等の $C_7 -$

7

8

C₁₃アラルキル部分は、例えば、ベンジル、ナフチルメチル、ジフェニルメチル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルであり得、好適には、ベンジル、フェネチルであり、特に好適には、ベンジルである。また、環上には、置換基を有してもよく、それらは、前記のR¹のベンゾイル基の置換基と同様である。

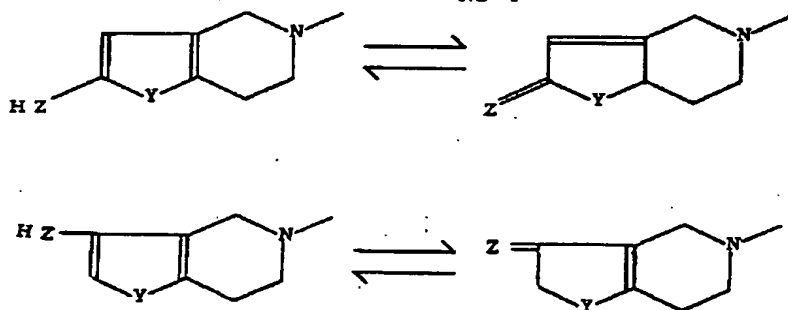
【0021】C₁-C₁₈アルカノイルオキシ基等のC₁-C₁₈アルカノイル部分は、例えば、前記のR²におけるC₁-C₁₀アルカノイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイルであり得、好適には、C₁-C₁₂アルカノイルであり、さらに好適には、C₂-C₁₀アルカノイルであり、特に好適には、C₂-C₈アルカノイルである。C₆-C₁₀アリールカルボニルオキシ基等のC₆-C₁₀アリール部分は、フェニル、ナフチルであり得、好適には、フェニルである。また、環上には、置換基を有してもよく、それらは、前記のR²のベンゾイル基の置換基と同様である。

【0022】縮環されたヒドロピリジル基の置換基は、好適には、水酸基；C₁-C₄アルコキシ基；C₁-C₄アルコキシメトキシ基；C₁-C₈アルカノイルオキシメトキシ基；メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンジルオキシ基；C₁-C₁₈アルカノイルオキシ基；C₃-C₄アルケノイルオキシ基；C₃-C₈シクロアルキルカルボニルオキシ基；メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンゾイルオキシ基；C₁-C₄アルコキシカルボニルオキシ基；メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンジルオキシカルボニルオキシ基；フタリジルオキシ基；(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メトキシ基；アミノ基；モノ-もしくはジ-C₁-C₂アルキルアミノ基；C₁-C₈アルカノイルオキシメチルアミノ基；ベンジルアミノ基；C₁-C₁₈ア*
20
30

*ルカノイルアミノ基；C₃-C₄アルケノイルアミノ基；C₃-C₈シクロアルキルカルボニルアミノ基；メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンゾイルアミノ基；C₁-C₄アルコキシカルボニルアミノ基またはメチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンジルオキシカルボニルアミノ基であり、さらに好適には、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、t-ブトキシ基、ベンジルオキシ基、メトキシメトキシ基、C₁-C₈アルカノイルオキシメトキシ基、C₁-C₁₂アルカノイルオキシ基、C₃-C₄アルケノイルオキシ基、C₃-C₈シクロアルキルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、C₁-C₄アルコキシカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、フタリジルオキシ基、(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メトキシ基、アミノ基またはt-ブトキシカルボニルアミノ基であり、特に好適には、水酸基、ピバロイルオキシメトキシ基、C₂-C₁₀アルカノイルオキシ基、C₁-C₄アルコキシカルボニルオキシ基または(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メトキシ基であり、最も好適には、水酸基、ピバロイルオキシメトキシ基、C₂-C₈アルカノイルオキシ基またはC₁-C₄アルコキシカルボニルオキシ基である。また、置換位置は、好適には、テトラヒドロピリジルまたはテトラヒドロチエノピリジル環の2位である。なお、水酸基もしくはアミノ基で2位が置換されたテトラヒドロピリジル化合物、例えば、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピリジルまたはテトラヒドロチエノピリジル化合物等には、ケト-エノール型の互変異性体が存在するが、その異性体およびそれらの混合物も本発明の化合物に包含される。

【0023】

【化3】



【0024】上記式中、Yは、イミノ基(-NH-)、酸素原子または硫黄原子を示し、Zは、イミノ基(-NH-)または酸素原子を示す。

【0025】さらに、一般式(I)で表わされる化合物において、R¹が結合している炭素原子等是不斉炭素原子であり得、それらに基づく光学異性体が存在するが、その異性体およびそれらの混合物も本発明の化合物に包

含される。さらにまた、一般式(I)で表わされる化合物において、化合物中に、二重結合またはノボジ置換シクロアルキル基が含まれる場合には、シス/トランスの異性体が存在するが、その異性体およびそれらの混合物も本発明の化合物に包含される。

【0026】また、化合物(I)は、容易に薬理上許容される塩に変換される。それらの塩としては、例えば、

塩酸、硫酸、硝酸、りん酸のような無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、酪酸、安息香酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸との塩をあげることができる。さらに、化合物(I)の水和物も本発明に包含される。さらにまた、化合物(I)において、 R^3 がアミノ基で置換された縮環ヒドロピリジル基である化合物は、金属イオンと錯体を形成することができ、その錯体も本発明に包含される。それらの錯体は、例えば、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化亜鉛、塩化第二鉄、塩化第二錳、塩化ニッケルとの錯体をあげることができる。

【0027】前記一般式(I)を有する化合物において、好適には、

1) R^1 が、置換されていてもよいフェニル基(該置換基が、 C_1-C_4 アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲノ- C_1-C_4 アルキル基、水酸基、 C_1-C_4 アルコキシ基、ハロゲノ- C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、ハロゲノ- C_1-C_4 アルキルチオ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルカノイル基ハロゲノ- C_1-C_6 アルカノイル基、カルボキシ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-C_4 アルカンスルホニル基、ハロゲノ- C_1-C_4 アルカンスルホニル基またはスルファモイル基である。)である化合物、

2) R^1 が、置換されていてもよいフェニル基(該置換基が、 C_1-C_4 アルキル基、ハロゲン原子、フルオロ置換- C_1-C_4 アルキル基、水酸基、 C_1-C_4 アルコキシ基、フルオロ置換- C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、フルオロ置換- C_1-C_4 アルキルチオ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルカノイル基、フルオロ置換- C_1-C_6 アルカノイル基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-C_4 アルカンスルホニル基、フルオロ置換- C_1-C_4 アルカンスルホニル基またはスルファモイル基である。)である化合物、

3) R^1 が、置換されていてもよいフェニル基(該置換基が、メチル基、エチル基、ハロゲン原子、フルオロ置換-メチル基、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、フルオロ置換-メトキシ基、メチルチオ基、フルオロ置換-メチルチオ基、ホルミル基、アセチル基、フルオロ置換-アセチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、フルオロ置換-メタンスルホニル基またはスルファモイル基である。)である化合物、

4) R^1 が、置換されたフェニル基(該置換基が、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメチ

ルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、シアノ基またはニトロ基である。)である化合物、

5) R^1 が置換されたフェニル基(該置換基が、弗素原子または塩素原子である。)である化合物、

6) R^1 の置換されていてもよいフェニル基の置換基の数が、1乃至3である化合物、

7) R^1 の置換されていてもよいフェニル基の置換基の数が、1乃至2である化合物、

8) R^1 の置換されていてもよいフェニル基の置換基の置換位置が、パラまたはオルトである化合物、

9) R^2 が、 C_1-C_{10} アルカノイル基、置換された C_2-C_{10} アルカノイル基、置換されていてもよい C_3-C_6 アルケノイル基もしくは C_3-C_7 シクロアルキルカルボニル基(該置換基が、ハロゲン原子、水酸基、 C_1-C_4 アルコキシ基またはシアノ基である。)、置換されたベンゾイル基(該置換基が、 C_1-C_4 アルキル基、ハロゲン原子または C_1-C_4 アルコキシ基である。)または5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジーン-3-イル基である化合物、

10) R^2 が、置換されていてもよい、 C_2-C_6 アルカノイル基もしくは C_3-C_6 シクロアルキルカルボニル基(該置換基が、弗素原子、塩素原子、水酸基、メトキシ基、エトキシ基またはシアノ基である。)、弗素原子で置換されたベンゾイル基または5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジーン-3-イル基である化合物、

11) R^2 が、弗素原子で置換されていてもよい、 C_3-C_6 アルカノイル基または C_3-C_6 シクロアルキルカルボニル基である化合物、

12) R^2 が、弗素原子で置換されていてもよい、 C_2-C_6 アルカノイル基または C_3-C_4 シクロアルキルカルボニル基である化合物、

13) R^3 が、置換されてもよい窒素、酸素もしくは硫黄原子を含有する5乃至6員環状ヘテロアリール環(該置換基は、水酸基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_6 アルカノイルオキシもしくは C_6-C_{10} アリールカルボニルオキシで置換された C_1-C_4 アルコキシ基、 C_7-C_{13} アラールキルオキシ基、 C_1-C_{18} アルカノイルオキシ基、 C_3-C_6 アルケノイルオキシ基、 C_3-C_7 シクロアルキルカルボニルオキシ基、 C_6-C_{10} アリールカルボニルオキシ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルオキシ基、 C_7-C_{13} アラールキルオキシカルボニルオキシ基、フタリジルオキシ基、(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イル)メトキシ基、アミノ基、モノ-もしくはジ- C_1-C_4 アルキルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_6 アルカノイルオキシもしくは C_3-C_{10} アリールカルボニルオキシで置換された C_1-C_4 アルキルアミノ基、 C_7-C_{13} アラールキルアミノ基、 C_1-C_{18} アルカノイルアミノ基、C

11

3 - C₆ アルケノイルアミノ基、C₃ - C₇ シクロアルキルカルボニルアミノ基、C₆ - C₁₀ アリールカルボニルアミノ基、C₁ - C₄ アルコキシカルボニルアミノ基、C₇ - C₁₃ アラルキルオキシカルボニルアミノ基、フタリジルアミノ基、(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルアミノ基またはニトロ基である。)と縮環されたテトラヒドロピリジル基である化合物、

14) R³ が、置換されてもよいフランまたはチオフェン環と縮環されたテトラヒドロピリジル基(該置換基は、水酸基、C₁ - C₄ アルコキシ基、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₆ アルカノイルオキシもしくはC₆ - C₁₀ アリールカルボニルオキシで置換されたC₁ - C₄ アルコキシ基、C₇ - C₁₃ アラルキルオキシ基、C₁ - C₁₃ アルカノイルオキシ基、C₃ - C₆ アルケノイルオキシ基、C₃ - C₇ シクロアルキルカルボニルオキシ基、C₆ - C₁₀ アリールカルボニルオキシ基、C₁ - C₄ アルコキシカルボニルオキシ基、C₇ - C₁₃ アラルキルオキシカルボニルオキシ基、フタリジルオキシ基、

(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシ基、アミノ基、モノ-もしくはジ-C₁ - C₄ アルキルアミノ基、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₆ アルカノイルオキシもしくはC₆ - C₁₀ アリールカルボニルオキシで置換されたC₁ - C₄ アルキルアミノ基、C₇ - C₁₃ アラルキルアミノ基、C₁ - C₁₃ アルカノイルアミノ基、C₃ - C₆ アルケノイルアミノ基、C₃ - C₇ シクロアルキルカルボニルアミノ基、C₆ - C₁₀ アリールカルボニルアミノ基、C₁ - C₄ アルコキシカルボニルアミノ基、C₇ - C₁₃ アラルキルオキシカルボニルアミノ基、フタリジルアミノ基、(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルアミノ基またはニトロ基である。)である化合物、

15) R³ が、2位が置換されてもよい4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ピリジン-5-イル基または4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-5-イル基(該置換基は、水酸基、C₁ - C₄ アルコキシ基、C₁ - C₄ アルコキシメトキシ基、C₁ - C₆ アルカノイルオキシメトキシ基、メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンジルオキシ基、C₁ - C₁₃ アルカノイルオキシ基、C₃ - C₆ アルケノイルオキシ基、C₃ - C₇ シクロアルキルカルボニルオキシ基、メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンゾイルオキシ基、C₁ - C₄ アルコキシカルボニルオキシ基、メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンジルオキシカルボニルオキシ基、フタリジル

12

オキシ基、(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシ基、アミノ基、モノ-もしくはジ-C₁ - C₄ アルキルアミノ基、C₁ - C₆ アルカノイルオキシメチルアミノ基、ベンジルアミノ基、C₁ - C₁₃ アルカノイルアミノ基、C₃ - C₆ アルケノイルアミノ基、C₃ - C₇ シクロアルキルカルボニルアミノ基、メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンゾイルアミノ基、C₁ - C₄ アルコキシカルボニルアミノ基またはメチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンジルオキシカルボニルアミノ基である。)である化合物、

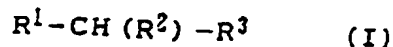
16) R³ が、2位が置換されてもよい4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ピリジン-5-イル基または4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-5-イル基(該置換基は、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、t-ブトキシ基、メトキシメトキシ基、C₁ - C₆ アルカノイルオキシメトキシ基、ベンジルオキシ基、C₁ - C₁₃ アルカノイルオキシ基、C₃ - C₆ アルケノイルオキシ基、C₃ - C₇ シクロアルキルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、C₁ - C₄ アルコキシカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、フタリジルオキシ基、(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシ基、アミノ基またはt-ブトキシカルボニルアミノ基ある。)である化合物、

17) R³ が、2位が置換されてもよい4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-5-イル基(該置換基は、水酸基、ピバロイルオキシメトキシ基、C₂ - C₆ アルカノイルオキシ基、C₁ - C₄ アルコキシカルボニルオキシ基または(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシ基である。)である化合物

18) R³ が、2位が置換されてもよい4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-5-イル基(該置換基は、水酸基、ピバロイルオキシメトキシ基、C₂ - C₆ アルカノイルオキシ基またはC₁ - C₄ アルコキシカルボニルオキシ基である。)である化合物をあげることができる。一般式(I)における好適な化合物として、以下の表1の化合物を具体的に例示することができる。

[0028]

[化4]



[0029]

[表1]

化合物

R¹R²R³

13
番号No.

14

1	Ph	DDOZ	TTPy
2	2-F-Ph	DDOZ	TTPy
3	2-Cl-Ph	DDOZ	TTPy
4	2-CN-Ph	DDOZ	TTPy
5	2-NO ₂ -Ph	DDOZ	TTPy
6	2-CHF ₂ -Ph	DDOZ	TTPy
7	2,6-diF-Ph	DDOZ	TTPy
8	2-F-6-Cl-Ph	DDOZ	TTPy
9	2-F-Ph	Ac	TTPy
10	2-Cl-Ph	Ac	TTPy
11	2-CN-Ph	Ac	TTPy
12	2-NO ₂ -Ph	Ac	TTPy
13	2-CF ₃ -Ph	Ac	TTPy
14	2,6-diF-Ph	Ac	TTPy
15	2-F-6-Cl-Ph	Ac	TTPy
16	2,4-diF-Ph	Ac	TTPy
17	2-F-6-CN-Ph	Ac	TTPy
18	Ph	Prop	TTPy
19	2-F-Ph	Prop	TTPy
20	2-Cl-Ph	Prop	TTPy
21	2-Br-Ph	Prop	TTPy
22	2-I-Ph	Prop	TTPy
23	2-OH-Ph	Prop	TTPy
24	2-NO ₂ -Ph	Prop	TTPy
25	2-Cl-5-NH ₂ -Ph	Prop	TTPy
26	2-CN-Ph	Prop	TTPy
27	2-F-5-COOH-Ph	Prop	TTPy
28	2-F-4-Me-Ph	Prop	TTPy
29	2-CF ₃ -Ph	Prop	TTPy
30	2-F-4-OMe-Ph	Prop	TTPy
31	2-OCHF ₂ -Ph	Prop	TTPy
32	2-OCF ₃ -Ph	Prop	TTPy
33	3-OCH ₂ F-Ph	Prop	TTPy
34	4-SMe-Ph	Prop	TTPy
35	2-SCHF ₂ -Ph	Prop	TTPy
36	3-SCF ₃ -Ph	Prop	TTPy
37	2-SO ₂ Me-Ph	Prop	TTPy
38	2-SO ₂ Et-Ph	Prop	TTPy
39	2-SO ₂ CF ₃ -Ph	Prop	TTPy
40	4-CONH ₂ -Ph	Prop	TTPy
41	3-SO ₂ NH ₂ -Ph	Prop	TTPy
42	2-CHO-Ph	Prop	TTPy
43	2-Ac-Ph	Prop	TTPy
44	2-COCF ₃ -Ph	Prop	TTPy
45	2,6-di-F-Ph	Prop	TTPy
46	2-F-6-Cl-Ph	Prop	TTPy
47	2,4,6-tri-F-Ph	Prop	TTPy
48	2,3,4,5,6-pent-F-Ph	Prop	TTPy

15			16
49	2-F-6-CN-Ph	Prop	TTPy
50	2-F-6-NO ₂ -Ph	Prop	TTPy
51	2,6-di-F-4-Me-Ph	Prop	TTPy
52	2,4-di-Cl-Ph	Prop	TTPy
53	2-F-4-OH-Ph	Prop	TTPy
54	2-Cl-4-CO ₂ Me-Ph	Prop	TTPy
55	2-F-6-OCHF ₂ -Ph	Prop	TTPy
56	2-Cl-4-Et-Ph	Prop	TTPy
57	2-F-5-OEt-Ph	Prop	TTPy
58	Ph	c-PrCO	TTPy
59	2-F-Ph	c-PrCO	TTPy
60	2-Cl-Ph	c-PrCO	TTPy
61	2-Br-Ph	c-PrCO	TTPy
62	2-I-Ph	c-PrCO	TTPy
63	2-OH-Ph	c-PrCO	TTPy
64	2-NO ₂ -Ph	c-PrCO	TTPy
65	2-Cl-5-NH ₂ -Ph	c-PrCO	TTPy
66	2-CN-Ph	c-PrCO	TTPy
67	2-F-5-COOH-Ph	c-PrCO	TTPy
68	2-F-4-Me-Ph	c-PrCO	TTPy
69	2-CF ₃ -Ph	c-PrCO	TTPy
70	2-F-4-OMe-Ph	c-PrCO	TTPy
71	2-OCHF ₂ -Ph	c-PrCO	TTPy
72	2-OCF ₃ -Ph	c-PrCO	TTPy
73	3-OCH ₂ F-Ph	c-PrCO	TTPy
74	4-SMe-Ph	c-PrCO	TTPy
75	2-SCHF ₂ -Ph	c-PrCO	TTPy
76	3-SCF ₃ -Ph	c-PrCO	TTPy
77	2-SO ₂ Me-Ph	c-PrCO	TTPy
78	2-SO ₂ Et-Ph	c-PrCO	TTPy
79	2-SO ₂ CF ₃ -Ph	c-PrCO	TTPy
80	4-CONH ₂ -Ph	c-PrCO	TTPy
81	3-SO ₂ NH ₂ -Ph	c-PrCO	TTPy
82	2-CHO-Ph	c-PrCO	TTPy
83	2-Ac-Ph	c-PrCO	TTPy
84	2-COCF ₃ -Ph	c-PrCO	TTPy
85	2,6-di-F-Ph	c-PrCO	TTPy
86	2-F-6-Cl-Ph	c-PrCO	TTPy
87	2,4,6-tri-F-Ph	c-PrCO	TTPy
88	2,3,4,5,6-pent-F-Ph	c-PrCO	TTPy
89	2-F-6-CN-Ph	c-PrCO	TTPy
90	2-F-6-NO ₂ -Ph	c-PrCO	TTPy
91	2,6-di-F-4-Me-Ph	c-PrCO	TTPy
92	2,4-di-Cl-Ph	c-PrCO	TTPy
93	2-F-4-OH-Ph	c-PrCO	TTPy
94	2-Cl-4-CO ₂ Et-Ph	c-PrCO	TTPy
95	2-F-6-OCHF ₂ -Ph	c-PrCO	TTPy
96	2-Cl-4-Et-Ph	c-PrCO	TTPy
97	2-F-5-OEt-Ph	c-PrCO	TTPy
98	2-F-Ph	3-F-Prop	TTPy

17			18
99	2-Cl-Ph	3-F-Prop	TTPy
100	2-CN-Ph	3-F-Prop	TTPy
101	2, 6-di-F-Ph	3-F-Prop	TTPy
102	2-F-6-Cl-Ph	3-F-Prop	TTPy
103	2-F-6-CN-Ph	3-F-Prop	TTPy
104	2-NO ₂ -Ph	3-F-Prop	TTPy
105	2-F-4-CN-Ph	3-F-Prop	TTPy
106	2-F-Ph	c-BuCO	TTPy
107	2-Cl-Ph	c-BuCO	TTPy
108	2-CN-Ph	c-BuCO	TTPy
109	2-F-Ph	HOCH ₂ CO	TTPy
110	2-Cl-Ph	HOCH ₂ CO	TTPy
111	2-CN-Ph	CF ₃ CO	TTPy
112	2-F-Ph	CF ₃ CO	TTPy
113	2-Cl-Ph	CF ₃ CO	TTPy
114	2-F-Ph	CHO	TTPy
115	2-Cl-Ph	CHO	TTPy
116	2-F-Ph	Bur	TTPy
117	2-Cl-Ph	Bur	TTPy
118	2-F-Ph	i-Bur	TTPy
119	2-Cl-Ph	i-Bur	TTPy
120	2-F-Ph	Var	TTPy
121	2-Cl-Ph	Var	TTPy
122	2-F-Ph	Piv	TTPy
123	2-F-6-Cl-Ph	Piv	TTPy
124	2-F-Ph	i-Var	TTPy
125	2-Cl-Ph	Hxn	TTPy
126	2-F-Ph	Dcn	TTPy
127	2-Cl-Ph	1-Butn	TTPy
128	2-F-Ph	c-PnCO	TTPy
129	2-F-Ph	c-HxCO	TTPy
130	2-F-Ph	c-HpCO	TTPy
131	2-F-Ph	CH ₂ FCO	TTPy
132	2-F-Ph	CHF ₂ CO	TTPy
133	2-Cl-Ph	CHF ₂ CO	TTPy
134	2-CN-Ph	CHF ₂ CO	TTPy
135	2-F-Ph	MeO-CH ₂ CO	TTPy
136	2-Cl-Ph	MeO-CH ₂ CO	TTPy
137	2-F-Ph	NC-CH ₂ CO	TTPy
138	2-Cl-Ph	NC-CH ₂ CO	TTPy
139	2, 6-di-F-Ph	NC-CH ₂ CO	TTPy
140	2-F-Ph	3-Cl-Prop	TTPy
141	2-Cl-Ph	3-Cl-Prop	TTPy
142	2-F-Ph	3-OH-Prop	TTPy
143	2-Cl-Ph	3-OH-Prop	TTPy
144	2-F-Ph	3-MeO-Prop	TTPy
145	2-F-Ph	3-CN-Prop	TTPy
146	2-F-Ph	4-F-Bur	TTPy
147	2-Cl-Ph	4-Cl-Bur	TTPy
148	2-F-Ph	4-F-PhCO	TTPy

19			20
149	2-Cl-Ph	4-F-PhCO	TTPy
150	2-CN-Ph	4-F-PhCO	TTPy
151	2-F-Ph	2,4-di-F-PhCO	TTPy
152	2-Cl-Ph	2,4-di-F-PhCO	TTPy
153	2-NO ₂ -Ph	2,4-di-F-PhCO	TTPy
154	2-F-Ph	3-Br-Prop	TTPy
155	2-F-Ph	3-I-Prop	TTPy
156	2-F-Ph	Ac	TFPy
157	2-Cl-Ph	Ac	TFPy
158	2-CN-Ph	Ac	TFPy
159	2-NO ₂ -Ph	Ac	TFPy
160	2-F-Ph	Prop	TFPy
161	2-Cl-Ph	Prop	TFPy
162	2-CN-Ph	Prop	TFPy
163	2-NO ₂ -Ph	Prop	TFPy
164	2-F-Ph	3-F-Prop	TFPy
165	2-Cl-Ph	3-F-Prop	TFPy
166	2-CN-Ph	3-F-Prop	TFPy
167	2-NO ₂ -Ph	3-F-Prop	TFPy
168	2-F-Ph	c-PrCO	TFPy
169	2-Cl-Ph	c-PrCO	TFPy
170	2-CN-Ph	c-PrCO	TFPy
171	2-NO ₂ -Ph	c-PrCO	TFPy
172	2,6-di-F-Ph	c-PrCO	TFPy
173	2-F-6-Cl-Ph	c-PrCO	TFPy
174	2,6-di-F-Ph	4-F-PhCO	TTPy
175	2-F-Ph	c-PrCO	2-NO ₂ -TTPy
176	2-F-Ph	c-PrCO	2-NH ₂ -TTPy
177	2-F-Ph	c-PrCO	2-NH ₂ -TTPy
178	2-F-Ph	c-PrCO	2-AcNH-TFPy
179	2-F-Ph	c-PrCO	2-AcNH-TTPy
180	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bur-NH-TFPy
181	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bur-NH-TTPy
182	2-F-Ph	c-PrCO	2-Piv-NH-TTPy
183	2-F-Ph	c-PrCO	2-(t-BuOCONH)-TTPy
184	2-F-Ph	c-PrCO	2-(t-BuOCONH)-TTPy
185	2-F-Ph	c-PrCO	2-OH-TFPy
186	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-OH-TTPy
187	2-F-Ph	Prop	2-OH-TTPy
188	2-F-Ph	c-PrCO	2-OH-TTPy
189	2-F-Ph	c-PrCO	2-AcO-TFPy
190	2-F-Ph	c-PrCO	2-AcO-TTPy
191	2-F-Ph	c-PrCO	2-Prop-O-TFPy
192	2-F-Ph	c-PrCO	2-Prop-O-TTPy
193	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bur-O-TFPy
194	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bur-O-TTPy
195	2-F-Ph	c-PrCO	2-Piv-O-TFPy
196	2-F-Ph	c-PrCO	2-Piv-O-TTPy
197	2-F-Ph	c-PrCO	2-Var-O-TTPy
198	2-F-Ph	c-PrCO	2-Hxn-O-TTPy

21			22
199	2-F-Ph	c-PrCO	2-Nan-O-TTPy
200	2-F-Ph	c-PrCO	2-Dcn-O-TTPy
201	2-F-Ph	c-PrCO	2-Plt-O-TTPy
202	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bnz-O-TTPy
203	2-F-Ph	c-PrCO	2-(t-BuOCOO)-TTPy
204	2-F-Ph	c-PrCO	2-(t-BuO)-TTPy
205	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bn-O-TTPy
206	2-F-Ph	c-PrCO	2-MeOCH ₂ O-TTPy
207	2-F-Ph	c-PrCO	2-Piv-OCCH ₂ O-TTPy
208	2-F-Ph	c-PrCO	2-Phz-O-TTPy
209	2-F-Ph	c-PrCO	2-MOD-O-TTPy
210	2-F-Ph	c-PrCO	2-MeO-TTPy
211	2-F-Ph	c-PrCO	2-EtO-TTPy
212	2-F-Ph	c-PrCO	2-Lar-O-TTPy
213	2-F-Ph	c-PrCO	2-Acr-O-TTPy
214	2-F-Ph	c-PrCO	2-c-HxCO-O-TTPy
215	2-F-Ph	c-PrCO	2-MeOCO-O-TTPy
216	2-F-Ph	c-PrCO	2-EtOCO-O-TTPy
217	2-F-Ph	c-PrCO	2-fo-NH-TTPy
218	2-F-Ph	c-PrCO	2-Prop-NH-TTPy
219	2-F-Ph	c-PrCO	2-MeNH-TTPy
220	2-F-Ph	c-PrCO	2-EtNH-TTPy
221	2-F-Ph	c-PrCO	2-Me ₂ NH-TTPy
222	2-F-Ph	c-PrCO	2-Acr-NH-TTPy
223	2-F-Ph	c-PrCO	2-c-HxCO-NH-TTPy
224	2-F-Ph	c-PrCO	2-MeOCONH-TTPy
225	2-F-Ph	c-PrCO	2-EtOCO-NH-TTPy
226	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bnz-NH-TTPy
227	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bnz-O-TTPy
228	2-F-Ph	c-PrCO	2-(t-BuOCOO)-TTPy
229	2-F-Ph	Prop	2-NO ₂ -TTPy
230	2-F-Ph	c-PrCO	2-BnOCO-O-TTPy
231	2-F-Ph	c-PrCO	2-BnOCO-NH-TTPy
232	2-F-Ph	c-PrCO	2-oxo-HFPy
233	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-oxo-HTPy
234	2-F-Ph	Prop	2-oxo-HTPy
235	2-F-Ph	c-PrCO	2-oxo-HTPy
236	2-F-Ph	Prop	2-AcO-TTPy
237	2-F-Ph	Prop	2-Prop-O-TTPy
238	2-F-Ph	Prop	2-Bur-O-TTPy
239	2-F-Ph	Prop	2-Piv-O-TTPy
240	2-F-Ph	Prop	2-Var-O-TTPy
241	2-F-Ph	Prop	2-Hxn-O-TTPy
242	2-F-Ph	Prop	2-MeOCO-O-TTPy
243	2-F-Ph	Prop	2-EtOCO-O-TTPy
244	2-F-Ph	Prop	2-(t-BuOCOO)-TTPy
245	2-F-Ph	Prop	2-Bnz-O-TTPy
246	2-F-Ph	Prop	2-NH ₂ -TTPy
247	2-F-Ph	Prop	2-AcNH-TTPy
248	2-F-Ph	Prop	2-Prop-NH-TTPy

23			24
249	2-F-Ph	Prop	2-Bur-NH-TTPy
250	2-F-Ph	Prop	2-(t-BuOCONEH)-TTPy
251	2-F-Ph	Prop	2-BuOCO-NH-TTPy
252	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-AcO-TTPy
253	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Prop-O-TTPy
254	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Bur-O-TTPy
255	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Piv-O-TTPy
256	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Var-O-TTPy
257	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Hxn-O-TTPy
258	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-MeOCO-O-TTPy
259	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-EtOCO-O-TTPy
260	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-(t-BuOCOO)-TTPy
261	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Bnz-O-TTPy
262	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-NH ₂ -TTPy
263	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-AcNH-TTPy
264	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Prop-NH-TTPy
265	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Bur-NH-TTPy
266	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-(t-BuOCONEH)-TTPy
267	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-BuOCO-NH-TTPy
268	2-F-Ph	c-PrCO	2-MeOCH ₂ -NH-TTPy
269	2-F-Ph	c-PrCO	2-Phz-NH-TTPy
270	2-F-Ph	c-PrCO	2-MOD-NH-TTPy
271	2-F-Ph	c-PrCO	2-Piv-OCH ₂ -NH-TTPy
272	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	TTPy
273	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	TTPy
274	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	2-OH-TTPy
275	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	2-oxo-HTPy
276	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	2-AcO-TTPy
277	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	2-Bur-O-TTPy
278	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	2-Piv-O-TTPy
279	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	2-Piv-OCH ₂ -O-TTPy
280	2-Cl-Ph	2-F-c-PrCO	TTPy
281	2-Cl-Ph	2-F-c-PrCO	2-OH-TTPy
282	2-Cl-Ph	2-F-c-PrCO	2-oxo-HTPy
283	2-Cl-Ph	2-F-c-PrCO	2-AcO-TTPy
284	2-Cl-Ph	2-F-c-PrCO	2-Bur-TTPy
285	2-Cl-Ph	2-F-c-PrCO	2-Piv-O-TTPy
286	2-Cl-Ph	2-F-c-PrCO	2-Piv-OCH ₂ -O-TTPy
287	2-F-Ph	2,2-diF-c-PrCO	TTPy
288	2-F-Ph	2,2-diF-c-PrCO	2-OH-TTPy
290	2-F-Ph	2,2-diF-c-PrCO	2-AcO-TTPy
291	2-F-Ph	2,2-diF-c-PrCO	2-Bur-O-TTPy

上記表において、略号は以下の基を示す。

【0030】Ac : アセチル

Acr : アクリロイル

Bn : ベンジル

Bnz : ベンゾイル

c-Bu : シクロブチル

Bur : ブチリル

Butn : ブテノイル

Dcn : デカノイル

DDOZ : 5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン
-3-イル

Et : エチル

Fo : ホルミル

50 c-Hp : シクロヘブチル

25

26

HFPy : 2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロフロ
[3, 2-c] ピリジン-5-イル

HTPy : 2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエ
ノ [3, 2-c] ピリジン-5-イル

c-Hx : シクロヘキシル

Hxn : ヘキサノイル

Lar : ラウロイル。

【0031】Me : メチル

MOD : (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソ
レン-4-イル) メチル

Nnn : ノナノイル

Ph : フェニル

Phz : フタリジル

Piv : ピバロイル

Plt : パルミトイル

c-Pn : シクロペンチル

c-Pr : シクロプロピル

Prop : プロピオニル

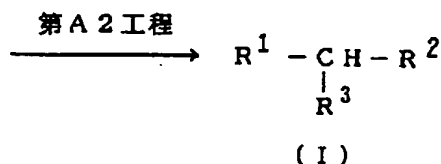
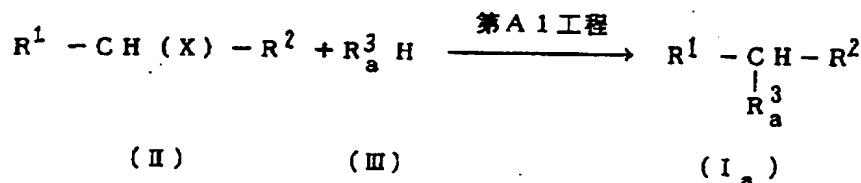
TFPy : 4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [3, 2-
c] ピリジン-5-イル

TTPy : 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-
c] ピリジン-5-イル

Var : バレリル。

【0032】また、上記表中、好適には、例示化合物番
号No. 2, 3, 7, 9, 10, 11, 12, 19, 2
0, 24, 26, 29, 58, 59, 60, 61, 6
2, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 7
0, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 7
8, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 8
6, 89, 90, 98, 99, 106, 107, 10
8, 109, 111, 112, 113, 114, 11
6, 117, 118, 119, 120, 121, 12*

A法



【0034】上記式中、 R^1 , R^2 および R^3 は、前述
したものと同意義を示し、 R^3_{a} は、水酸基もしくはニト
ロ基で置換されていてもよい縮環されたヒドロピリジ
ル基を示し、Xは、ハロゲン原子（好適には、塩素、臭素

2, 124, 125, 128, 129, 131, 13
2, 133, 135, 137, 140, 142, 14
4, 149, 151, 156, 160, 168, 17
7, 184, 186, 187, 188, 190, 19
2, 194, 196, 197, 198, 199, 20
0, 201, 203, 204, 206, 207, 20
8, 209, 210, 233, 234, 235, 23
6, 238, 239, 252, 253, 254, 25
5, 274, 275, 276, 277, 278, 27
9, 280, 281, 282, 283, 284, 28
5, 286, 287, 288, 289および290の化
合物をあげることができ、さらに好適には、例示化合物
番号No. 9, 10, 19, 20, 59, 60, 63,
64, 66, 69, 71, 72, 75, 76, 83, 8
4, 85, 86, 98, 106, 113, 116, 11
8, 120, 122, 125, 128, 129, 13
1, 132, 186, 187, 188, 190, 19
2, 194, 196, 197, 198, 199, 20
0, 203, 207, 209, 233, 234, 23
5, 236, 238, 239, 252, 253, 25
4, 255, 274, 275, 276, 277, 27
8, 279, 281, 282, 283, 284, 285
および286の化合物をあげることができ、特に好適に
は、例示化合物番号No. 19, 59, 60, 186,
187, 188, 190, 192, 194, 196, 1
97, 198, 203, 207, 233, 234, 23
5, 252, 274, 275および276の化合物をあ
げることができる。本発明の一般式(I)を有する化合物
は、以下の方法に従って容易に製造される。

【0033】

【化5】

原子)を示す。

【0035】A法は、化合物(I)を製造する方法であ
る。第A1工程は、化合物(I)において、 R^3 が水酸基
もしくはニトロ基で置換されていてもよい縮環されたヒ

ドロピリジル基である化合物(Ia)を製造する工程で、不活性溶剤の存在下または非存在下(好適には、不活性溶剤の存在下)、塩基の存在下または非存在下(好適には、塩基の存在下)、一般式(II)を有する化合物と一般式(III)を有する化合物を反応させることによって達成される。

【0036】使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネンのような有機アミン類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-t-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩である。塩基の量は、好適には、原料化合物(II)に対して、等モル乃至5倍モルである。また、原料化合物(III)は、塩基を兼ねて、または有機アミン類は、溶剤を兼ねて、大過剰使用することができる。

【0037】使用される不活性溶剤は、反応に関与しなければ、特に制限されず、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチルのようなエステル類、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコールのようなアルコール類、アセトニトリルのようなニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホリルアミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類であり得、好適には、アミド類またはスルホキシド類である。

【0038】反応温度は、原料化合物(II)、(III)および溶媒の種類等により異なるが、通常0℃乃至200℃(好適には、室温付近乃至150℃)であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、1乃至24時間(好適には、2乃至15時間)である。反応終了後、本反応の目的物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、析出してくる結晶を濾取することまたは水を加え、必要に応じて、中和して、酢酸エチルのような水不混溶性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

【0039】第A2工程は、所望の工程で、(1) R³に含まれる水酸基をアルキル化、アラルキル化またはアシル化する反応、(2) R³に含まれるニトロ基をアミノ基に変換する反応および(3)得られたアミノ基をアルキル化、アラルキル化またはアシル化する反応を含

む。

【0040】水酸基をアルキル化、アラルキル化またはアシル化する反応は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(Ia)の相当するヒドロキシ化合物を相当するアルキルハライド、アラルキルハライドまたはアシルハライドもしくは酸無水物(例えば、メチルヨーダイド、エチルプロマイド、エチルヨーダイド、プロピルクロライド、プロピルプロマイド、ブチルクロライド、ブチルヨーダイドのようなC₁ - C₄ アルキルハライド; ベンジルクロライド、ベンジルプロマイド、p-メチルベンジルクロライド、p-メトキシベンジルクロライド、p-クロロベンジルクロライド、p-フルオロベンジルクロライド、ナフチルメチルクロライドのようなC₇ - C₁₃ アラルキルハライド; メトキシメチルクロライド、1-メトキシエチルクロライド、2-メトキシエチルクロライド、1-メトキシプロピルクロライド、1-メトキシブチルクロライド、エトキシメチルクロライド、プロポキシメチルクロライド、ブトキシメチルクロライド、アセトキシメチルクロライド、1-アセトキシエチルクロライド、2-アセトキシエチルクロライド、1-アセトキシプロピルクロライド、1-アセトキシブチルクロライド、プロピオニルオキシメチルクロライド、ブチリルオキシメチルクロライド、パレリルオキシメチルクロライド、ピバロイルオキシメチルクロライド、ベンゾイルオキシメチルクロライド、1-ベンゾイルオキシエチルクロライド、p-メチルベンゾイルオキシメチルクロライド、p-メトキシベンゾイルオキシメチルクロライド、p-クロロベンゾイルオキシメチルクロライド、p-フルオロベンゾイルオキシメチルクロライド、ナフトイルオキシメチルクロライドのようなC₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₈ アルカノイルオキシもしくはC₆ - C₁₀ アリールカルボニルオキシで置換されたC₁ - C₄ アルキルハライド; アセチルクロライド、プロピオニルクロライド、ブチリルクロライド、ブチルプロマイド、パレリルクロライド、イソパレリルクロライド、ピバロイルクロライド、ヘキサノイルクロライド、ノナノイルクロライド、デカノイルクロライド、ラウロイルクロライド、バルミトイルクロライド、ステアロイルクロライド、ギ酸と酢酸の無水物、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸のようなC₂ - C₁₈ アルカノイルハライドもしくはギ酸を含むそれらの酸の無水物; アクリロイルクロライド、メタアクリロイルクロライド、クロトノイルクロライド、2-ヘキセノイルクロライドのようなC₅ - C₈ アルケノイルハライド; シクロプロパンカルボニルクロライド、シクロブタンカルボニルクロライド、シクロペンタンカルボニルクロライド、シクロヘキサンカルボニルクロライド、シクロヘキタンカルボニルクロライドのようなC₃ - C₇ シクロアルカンカルボニルハライド; ベンゾイルクロライド、p-メチルベンゾイルクロライド、p-メトキシベンゾイルクロライド、p

29

30

ークロロベンゾイルクロライド、*p*-フルオロベンゾイルクロライド、ナフトイルクロライドのような C_{10} -アリーールカルボニルハライド；メトキシカルボニルクロライド、エトキシカルボニルクロライド、プロポキシカルボニルクロライド、イソプロポキシカルボニルクロライド、ブトキシカルボニルクロライド、*t*-ブトキシカルボニルクロライド、二炭酸ジメチル、二炭酸ジエチル、二炭酸ジプロピル、二炭酸ジイソプロピル、二炭酸ジブチル、二炭酸ジ-*t*-ブチルのような C_1 - C_4 アルコキシカルボニルハライドもしくは C_1 - C_4 アルキル炭酸無水物；ベンジルオキシカルボニルクロライド、*p*-メチルベンジルオキシカルボニルクロライド、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニルクロライド、*p*-クロロベンジルオキシカルボニルクロライド、*p*-フルオロベンジルオキシカルボニルクロライド、ナフチルメチルオキシカルボニルクロライドのような C_7 - C_{10} アラルキルオキシカルボニルハライド；フタリジルクロライドのようなフタリジルハライド；または（5-メチルもしくは5-フエニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルクロライドのような置換メチルハライド）と反応させることによって行われる。

【0041】使用される塩基は、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物であり得、好適には、アルカリ金属水素化物である。

【0042】使用される不活性溶剤は、反応に関与しなければ、特に制限されず、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチルのようなエステル類、アセトニトリルのようなニトリル類、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホリルアミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類であり得、好適には、アミド類である。

【0043】反応温度は、原料化合物(IIIa)および溶媒の種類等により異なるが、通常-10℃乃至100℃（好適には、0℃乃至50℃）であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、30分間乃至24時間（好適には、1乃至10時間）である。

【0044】ニトロ基をアミノ基に変換する反応は、不活性溶剤中、酸の存在下、化合物(Ia)の相当するニトロ化合物を金属粉と反応させることによって行われる。使用される金属粉は、例えば、鉄粉、錫粉、亜鉛粉であり得、好適には、鉄粉、錫粉である。

【0045】使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸のよ

うな鉱酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸のような有機酸であり得、好適には、塩酸、酢酸である。

【0046】使用される不活性溶剤は、反応に関与しなければ、特に制限されず、例えば、水、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、メタノール、エタノールのようなアルコール類、上記の使用される酸類またはそれらの混合溶剤であり得、好適には、水と酸類の混合溶剤である。

【0047】反応温度は、原料化合物(IIIa)および溶媒の種類等により異なるが、通常-10℃乃至100℃（好適には、0℃乃至50℃）であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、15分間乃至20時間（好適には、30分間乃至10時間）である。また、有機酸中、下記の酸無水物の存在下、本反応を行うことにより、アミノ基がアシル化された化合物が得られる。

【0048】また、後述するC法第2工程(4)と同様にして、ニトロ基をアミノ基に変換することもできる。この際、 R^1 に含まれるニトロ基も同時に、アミノ基に変換される。

【0049】アミノ基をアルキル化、アラルキル化またはアシル化する反応は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(Ia)の相当するアミノ化合物を相当するアルキルハライド、アラルキルハライドまたはアシルハライドもしくは酸無水物（例えば、上記の C_1 - C_4 アルキルハライド、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_1 - C_6 アルカノイルオキシもしくは C_6 - C_{10} アリーールカルボニルオキシで置換された C_1 - C_4 アルキルハライド、 C_7 - C_{10} アラルキルハライド、 C_2 - C_{10} アルカノイルハライドもしくはギ酸を含むそれらの酸の無水物、 C_1 - C_6 アルケノイルハライド、 C_3 - C_7 シクロアルカンカルボニルハライド、 C_6 - C_{10} アリーールカルボニルハライド、 C_1 - C_4 アルコキシカルボニルハライドもしくは C_1 - C_4 アルキル炭酸無水物、 C_7 - C_{10} アラルキルオキシカルボニルハライド、フタリジルハライドまたは（5-メチルもしくは5-フエニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルハライド）と反応させることによって行われる。なお、モノ- C_1 - C_4 アルキルアミノ化合物を製造する場合には、約1当量の C_1 - C_4 アルキルハライドを使用し、ジ- C_1 - C_4 アルキルアミノ化合物を製造する場合には、約2当量以上の C_1 - C_4 アルキルハライドを使用するのが好ましい。

【0050】使用される塩基、不活性溶剤及び反応条件は、前記A法第1工程のものと同様である。反応終了後、各反応の目的物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合には、それを濾別し、水を加え、必要に応じて、中和して、酢酸エチルのような水不混合性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることができ、必要な

31

32

らば常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

【0051】化合物(I)の塩は、常法、例えば、エーテル等の不活性溶剤中、化合物(I)を塩酸、マレイン酸等の酸と処理し、析出する結晶を濾別することによって、製造することができる。光学活性な化合物(I)は、光学活性な原料化合物(II)を使用するか、ラセミ体の化合物(I)を常法、例えば、分別晶析、液体クロマトグラフィー等により光学分割することによって、得ることができる。

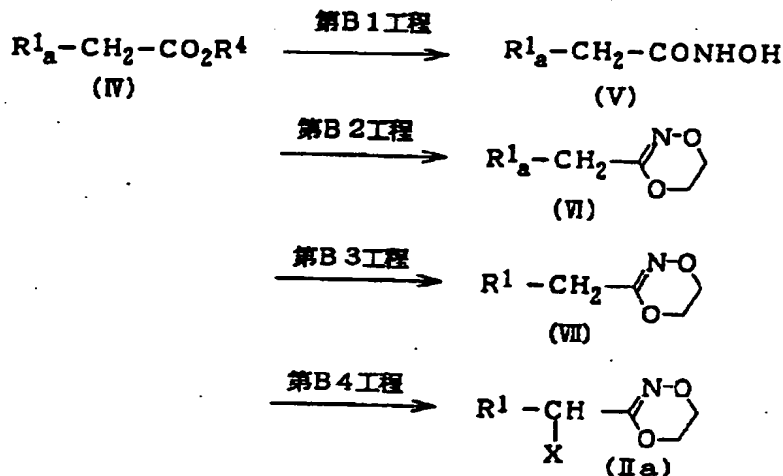
【0052】原料化合物(III)は、公知であるかまたは公知の方法(例えば、M. Podestaet. al., Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 9(5), 487-490(1974)、特開昭61-246186号公報)により容易に製造される。また、化合物(III)において、R¹aが、ニトロ基で置換された縮環されたヒドロピリジル基である化合物は、公知であるか*

*または公知の方法(例えば、特開昭 62-103088号公報等)により容易に製造されるR¹aが縮環されたヒドロピリジル基である化合物のイミノ基をアシル基等(例えば、前記のC₁-C₁₈アルカノイル基等)で保護し(本保護化反応は、前記A法第A2工程(3)と同様に行われる。)、次いで、不活性溶剤中(例えば、酢酸、プロピオン酸のような脂肪酸、無水酢酸、無水プロピオン酸のような酸無水物またはそれらの混合溶剤等)、ニトロ化剤(例えば、発煙硝酸、無水の硝酸等)と0℃乃至50℃で、15分間乃至5時間反応させ、ニトロ化し、最後に、酸(例えば、含水塩酸、含水硫酸等)と20℃乃至100℃で、15分間乃至5時間反応させ、保護基を除去することによっても製造される。また、原料化合物(II)は、以下の方法により容易に製造される。

【0053】

【化6】

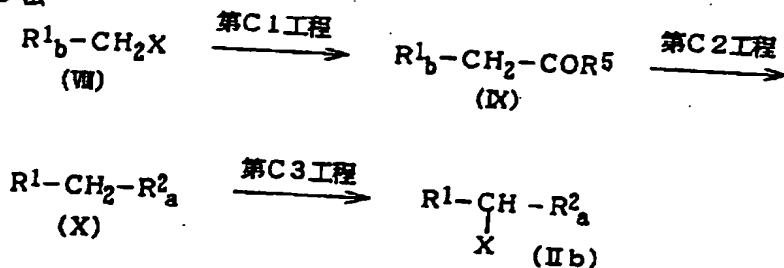
B 法



【0054】

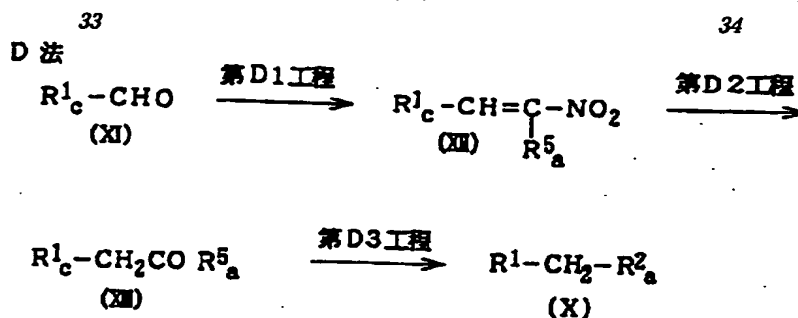
※ ※ 【化7】

C 法



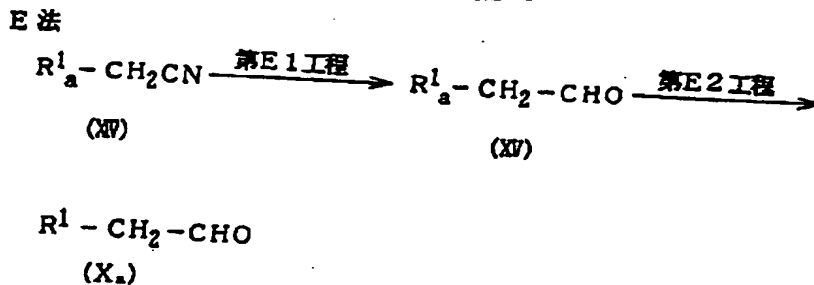
【0055】

【化8】



【0056】

* * 【化9】



【0057】上記式中、 R^1 および X は、前述したものと同意義を示し、 R^1_a は、前記 R^1 において、シアノ、カルボキシおよびアルコキシカルボニル置換基が除かれ、 $C_1 - C_5$ アルカノイルおよびハロゲノ- $C_2 - C_5$ アルカノイル置換基が保護されている他、 R^1 と同意義を示し、 R^1_a は、前記 R^1 において、アミノ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイルおよびアルコキシカルボニル置換基が除かれ、 $C_1 - C_5$ アルカイル、ハロゲノ- $C_2 - C_5$ アルカノイルおよび水酸置換基が保護されている他、 R^1 と同意義を示し、 R^1_c は、 $C_1 - C_5$ アルカノイルおよびハロゲノ- $C_2 - C_5$ アルカノイル置換基が保護されている他、 R^1 と同意義を示し、 R^2_a は、前記 R^2 において、ジヒドロジオキサジニル基が除かれている他、 R^2 と同意義を示し、 R^4 は、 $C_1 - C_4$ アルキル基を示し、 R^5 は、前記 R^2 において、水酸置換基が保護され、ジヒドロジオキサジニル基が除かれている他、 R^2 からカルボニル部分が除かれた基と同意義を示し、 R^5_a は、前記 R^2 において、ジヒドロジオキサジニル基が除かれている他、 R^2 からカルボニル部分が除かれた基と同意義を示す。

【0058】また、 $C_1 - C_5$ アルカノイルおよびハロゲノ- $C_2 - C_5$ アルカノイルの保護基は、アルデヒド、ケトンの保護基として、有機化学の分野で通常使用されるものなら、特に限定されず、例えば、カルボニル部分を含む形で、式



(式中、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルのような

$C_1 - C_4$ アルキル基を示すかまたは R^6 および R^7 が共同してエチレン、トリメチレンのような $C_2 - C_3$ アルキレン基を形成する。)を有するアセタール、ケタールであり得、好適には、 R^6 および R^7 がメチル、エチル基であるかまたは R^6 および R^7 が共同してエチレン、トリメチレン基を形成する。

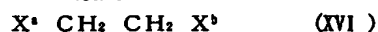
【0059】水酸基の保護基は、有機化学の分野で通常使用されるものなら特に限定されず、例えば、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフランのような環状エーテルをあげることができる。

【0060】B法は、一般式 (II) において、 R^2 が、ジヒドロジオキサジニル基である化合物 (II₁) を製造する方法である。第B1工程は、一般式 (V) を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中 (例えば、メタノール、エタノールのようなアルコール類)、塩基の存在下 (例えば、ナトリウム メトキサイド、ナトリウム エトキサイド、カリウム *t*-ブトキシサイドのようなアルカリ金属アルコキシサイド類)、一般式 (IV) を有する化合物をヒドロキシアミンもしくはその鉍酸塩 (例えば、塩酸塩、硫酸塩等) と、0℃乃至150℃ (好適には、室温付近乃至100℃) で、1乃至24時間 (好適には、2乃至15時間) 反応させることによって行われる。

【0061】第B2工程は、一般式 (VI) を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中 (例えば、水、メタノール、エタノールのようなアルコール類)、塩基の存在下 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリ

35

ウムのようなアルカリ金属水酸化物類)、化合物(V)を、一般式



(式中、 X^a および X^b は、同一または異なってハロゲン原子を示す。)を有する化合物と、0℃乃至200℃(好適には、室温付近乃至150℃)で、1乃至24時間(好適には、2乃至15時間)反応させることにより行われる。

【0062】第B3工程は、所望の工程で、(1) R^1 に含まれるアルカノイルまたはハロゲノアルカノイル基の保護基を除去する反応、(2) R^1 に含まれるハロゲン原子をシアノ基に変換する反応および(3) R^1 に含まれるハロゲン原子をカルボキシ基に変換し、更にカルボキシ基を C_1-C_4 アルコキシカルボニル基に変換する反応を含む。

【0063】アルカノイル基等の保護基の除去反応は、有機化学の分野で通常使用される方法で行われ、例えば、アセタール、ケタールは、相当する化合物(VI)を不活性溶剤(例えば、水、メタノール、エタノールのようなアルコール類)中、酸(例えば、塩酸、硫酸、硝酸のような鉱酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸等)と、0℃乃至100℃(好適には、室温乃至50℃)で、10分乃至5時間(好適には、30分乃至2時間)反応させることにより除去される。

【0064】ハロゲン原子をシアノ基に変換する反応は、相当する化合物(VI)を、不活性溶剤(例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類)中、青酸ナトリウム、青酸カリウム、青酸銅のような金属青酸塩と、0℃乃至200℃(好適には、室温乃至150℃)で、1乃至24時間(好適には、2乃至15時間)反応させることにより行われる。

【0065】ハロゲン原子をカルボキシ基に変換する反応は、相当する化合物(VI)を、不活性溶剤(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類)中、金属マグネシウムと、0℃乃至150℃(好適には、室温乃至100℃)で、30分乃至24時間(好適には、1乃至10時間)反応させ、得られたグリニヤール試薬に炭酸ガスを0℃乃至150℃(好適には、室温乃至100℃)で、30分乃至24時間(好適には、1乃至10時間)反応させることにより行われる。

【0066】カルボキシ基を C_1-C_4 アルコキシカルボニル基に変換する反応は、相当するカルボン酸を、酸(例えば、塩酸、硫酸、硝酸のような鉱酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸等)の存在化、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、

36

ブタノールのような C_1-C_4 アルコール類と、0℃乃至100℃(好適には、室温乃至50℃)で、30分乃至5時間(好適には、1時間乃至2時間)反応させることにより行われる。本反応は、通常大過剰の C_1-C_4 アルコールを溶剤を兼ねて使用する。

【0067】第B4工程は、一般式(II₁)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中(例えば、メチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類)、化合物(VII)を塩素、臭素、沃素のようなハロゲンまたは過酸化ベンゾイルのようなラジカル開始剤の存在下、N-クロロスクシイミド、N-プロモスクシイミド、N-ヨードスクシイミドのようなハロゲノイミド類と、0℃乃至100℃(好適には、室温乃至50℃)で、30分乃至20時間(好適には、1時間乃至15時間)反応させることにより行われる。

【0068】C法は、一般式(II)において、 R^2 が、 R^1 。(R^2 からジヒドロジオキサジニル基が除かれた基)である化合物(II₁)を製造する方法である。第C1工程は、一般式(IX)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類)中、一般式(VIII)を有する化合物を金属マグネシウムと、0℃乃至150℃(好適には、室温乃至100℃)で、30分乃至24時間(好適には、1乃至10時間)反応させ、得られたグリニヤール試薬に、一般式



(式中、 R^5 および X は、前述したものと同意義を示し、 R^5 は、シアノ置換基が除かれている他、 R^5 と同意義を示し、 R^5 は、水素原子が除かれている他、 R^5 と同意義を示す。)を有する化合物を0℃乃至150℃(好適には、室温乃至100℃)で、30分乃至24時間(好適には、1乃至10時間)反応させることにより行われる。

【0069】第C2工程は、所望の工程で、(1) R^1 に含まれるアルカノイルまたはハロゲノアルカノイル基の保護基を除去する反応、(2) R^1 、 R^5 等に含まれる水酸基の保護基を除去する反応、(3) R^1 に含まれるハロゲン原子をシアノ基に変換し、シアノ基を順次カルバモイル基およびカルボキシ基に変換し、更にカルボキシ基を C_1-C_4 アルコキシカルボニル基に変換する反応、(4) R^1 に含まれるニトロ基をアミノ基に変換する反応および(5) R^1 に含まれるアルキルチオ基をスルファモイル基に変換する反応を含む。アルカノイル基等の保護基の除去反応および水酸基の保護基である環状エーテル基の除去反応は、前記第B3工程(1)の反応と同様に行われる。

【0070】ハロゲン原子をシアノ基に変換する反応は、前記第B3工程(2)の反応と同様に行われる。な

37

お、本反応では、原料化合物 (IX) において、 R^5 にハロゲン原子が含まれないものを用いることが好ましい。また、 R^5 にハロゲン原子を含む化合物を用いて、そのハロゲン原子をシアノ基に変換することもできる。

【0071】シアノ基を順次カルバモイル基およびカルボキシ基に変換する反応は、相当する化合物 (IX) を、含水硫酸 (例えば含水硫酸、含水塩酸、含水硝酸等) と、 0°C 乃至 200°C (好適には、室温乃至 100°C) で、1乃至24時間 (好適には、2乃至15時間) 反応させることによって行われる。本反応において、酸濃度を調節することにより、カルバモイル基およびカルボキシ基に段階的に変換された化合物が得られる。例えば、約90%硫酸中で反応させ、カルバモイル基に変換させ、次いで、これを約60%硫酸中で反応させ、カルボキシ基に変換させることができる。カルボキシ基を C_1-C_4 アルコキシカルボニル基に変換する反応は、前記第B3工程 (3) 後段の反応と同様に行われる。

【0072】ニトロ基をアミノ基に変換する反応は、相当する化合物 (IX) を、不活性溶剤 (例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類) 中、還元触媒 (例えば、ラネーニッケル、パラジウム-炭素、酸化白金等) の存在下、水素ガス (1気圧乃至5気圧) と、 0°C 乃至 150°C (好適には、室温乃至 100°C) で、30分乃至24時間 (好適には、1乃至10時間) 反応させることによって行われる。アルキルチオ基をスルファモイル基に変換する反応は、相当する化合物 (IX) を、不活性溶剤 (例えば、水、酢酸、プロピオン酸のような有機酸類またはそれらの混合溶剤) 中、ハロゲン化剤 (例えば、塩素、臭素等) と、 -10°C 乃至 100°C (好適には、 -5°C 乃至 50°C) で、30分乃至24時間 (好適には、1乃至10時間) 反応させ、得られた相当するスルホニルハライド体を、不活性溶剤 (例えば、水またはメタノール、エタノールのようなアルコール類) 中、アンモニアと 0°C 乃至 100°C (好適には、室温乃至 50°C) で、30分乃至24時間 (好適には、1乃至10時間) 反応させることによって行われる。

【0073】第C3工程は、化合物 (II_b) を製造する工程で、化合物 (X) を前記第B4工程と同様にハロゲン化することにより行われる。

【0074】D法は、C法の化合物 (X) を別途に製造する方法である。第D1工程は、一般式 (XII) を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中 (例えば、酢酸、プロピオン酸のような有機酸類)、塩基の存在下 (例えば、酢酸アンモニウム、プロピオン酸アンモニウム、安息香酸アンモニウムのような有機酸アンモニウム類)、一般式 (XI) を有する化合物を、一般式 $O_2N-CH_2-R^5$ 、(XX)

(式中、 R^5 は、前述したものと同意義を示す。) を有する化合物と、室温乃至 200°C (好適には、 50°C 乃至 150°C) で、1乃至24時間 (好適には、2乃至1

38

5時間) 反応させることによって行われる。第D2工程は、一般式 (XIII) を有する化合物を製造する工程で、化合物 (XII) を、不活性溶剤 (例えば、酢酸、プロピオン酸のような有機酸類) 中、水の存在下、還元剤 (例えば、金属亜鉛、金属鉄等) と、室温乃至 250°C (好適には、 50°C 乃至 150°C) で、30分乃至24時間 (好適には、1乃至10時間) 反応させることによって行われる。第D3工程は、所望の工程で、(1) R^1 に含まれるアルカノイルまたはハロゲン-アルカノイル基の保護基を除去する反応を含み、前記第B3工程の相当する反応と同様に行われる。

【0075】E法は、C法の化合物 (X) において、 R^2 がホルミル基である化合物 (Xa) を別途に製造する方法である。第E1工程は、一般式 (XV) を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類)、一般式 (XIV) を有する化合物を、還元剤 (例えば、リチウムトリ (t-ブトキシ) アルミニウムヒドリド、リチウムアルミニウムヒドリドのようなアルミニウムヒドリド類) と、 -30°C 乃至 50°C (好適には、 0°C 乃至室温) で、1乃至24時間 (好適には、2乃至15時間) 反応させることによって行われる。第E2工程は、所望の工程で、(1) R^1 に含まれるアルカノイルまたはハロゲン-アルカノイル基の保護基を除去する反応および (2) R^1 に含まれるハロゲン原子をシアノ基に変換し、シアノ基をカルボキシ基に変換し、さらにカルボキシ基をアルコキシカルボニル基に変換する反応を含み、これらの反応は、前記第C2工程の相当する反応と同様に行われる。

【0076】反応終了後、各反応の目的物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、必要に応じて、不溶物が存在するときは、それを濾別し、反応液が酸性またはアルカリ性のときは、それを中和して、溶剤を留去することまたは残渣に水を加え、酢酸エチルのような水不混合性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。また、目的物がカルボン酸誘導体のときは、反応液をアルカリ性にして、酢酸エチルのような水不混合性有機溶媒で抽出し、水層を取り、それを中和後、酢酸エチルのような水不混合性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることができる。

【0077】

【発明の効果】本発明の前記一般式 (I) を有する化合物は、優れた血小板凝集抑制作用等を有し、血栓、塞栓症の予防、治療薬としてきわめて有用である。

【0078】試験例1

マウス出血時間延長作用

試験動物は、10匹のICR系雄性マウス (日本チャー

ルスリパー（株）から供給）を一群として用いた。被検薬物は5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、マウスに3日間にわたり試験の48時間、24時間および4時間前に経口投与した。マウスを保定器内にいれ、尾先端部5mmを切断し、先端部から2cmを37℃に保温した生理食塩液中に浸した。出血が連続15秒間停止した時点を止血とし、尾先端の切断から止血までの時間を出血時間とした。出血時間は最大5分間観察し、止血まで時間が5分以上の場合は出血時間を5分（300秒）とした。出血時間延長作用は被検薬物を含有しない5%アラビアゴム水溶液を投与した対照群のマウスの出血時間に対する比率とした。その結果を表2に示す。

【0079】試験例2

血小板凝集抑制作用

試験動物は、4匹のSD系雌性ラット（日本チャールスリパー（株）から供給）を一群として用いた。被検薬物は、5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、試験の4時間前にラットに経口投与した。一部の被検薬物については3日間にわたり試験の48時間、24時間および4時間前に経口投与した。対照群のラットには被検薬物を含有しない5%アラビアゴム水溶液を投与した。血小板凝集は、P.LunleyとP. P. A.Humphreyの方法（J. Pharmacol.

*1. Methods, 6, 153-166(1981)）を一部修正して測定した。麻酔下のラット腹部大動脈より血液5.4 mlを3.8% (W/V) クエン酸ナトリウム溶液（0.6 ml）を抗凝固剤として採血した。得られたクエン酸塩加血を1.2mlづつキュベットに分注し、37℃で攪拌（1000rpm）した。2分間の予備加温の後、キュベット内から血液0.3mlを分取して、自動血球測定装置（B-4000、東亜医用電子）を用い血小板数を測定し、血小板数前値とした。次にキュベット内の血液0.9 mlにアデノシンニリン酸（ADP）溶液（0.05mM）またはコラーゲン懸濁液（0.06mg/ml）を0.1ml 加え、血小板凝集を惹起した。ADP添加2分後あるいはコラーゲン添加4分後に血液0.3mlを分取して血小板数を測定し、血小板数後値とした。血小板凝集率は次の式により求めた。

$$100 \times (\text{血小板数前値} - \text{血小板数後値}) / \text{血小板数前値}$$

また、被検薬物の血小板凝集抑制作用は対照群ラットの血小板凝集率との比較から求めた。その結果を表2に示す。

【0080】

【表2】

被検薬物	試験例1（出血時間）	試験例2（%抑制）		
	3 mg/Kg	1 mg/Kg	3 mg/Kg	10 mg/Kg
実施例5の化合物	2.20	-	74.2	100
実施例6の化合物	2.13	-	29.3	97.8
実施例12の化合物	> 2.75	57.1	98.1	-
実施例20の化合物	> 2.75	98.8	-	-
実施例22の化合物	2.30	-	-	98.9
実施例23の化合物	> 2.75	100	-	-
実施例25の化合物	> 2.75	100	-	-
実施例26の化合物	> 2.75	-	-	97.6
化合物A ^{*)}	1.00	-	-	3.7
化合物B ^{***)}	1.80	-	25.7	98.8

^{*)} 化合物A：5-（2-クロロベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン

^{**) 投与量：30 mg/Kg}

^{***)} 化合物B：5-（2-クロロ- α -メトキシカルボニルベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン。

【0081】化合物（I）を血栓、塞栓症の治療薬として用いる場合、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤等と混合し、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤等の医薬組成物として経

口的または非経口的に投与することができる。投与量は対象疾患の状態、投与方法により異なるが、経口投与では通常1回量1乃至1000mg、とりわけ約10乃至500mgが、静脈内投与では通常1回量0.5乃至500mg、とりわけ約5乃至250mgが好ましく、これらの薬用量を症状に応じて1日1乃至3回投与するのが望ましい。以下に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0082】

【実施例】

実施例1

5-(2-クロロ- α -トリフルオロアセチルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン(例示化合物番号113)

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン塩酸塩0.39g (2.6mmol) および炭酸ナトリウム0.28g (2.6mmol) に塩化メチレン10mlを加え、攪拌しながら、2-クロロ- α -トリフルオロアセチルベンジルブromaid0.67g (2.2mmol) の塩化メチレン10ml溶液を室温でゆっくり滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル200mlを加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤: トルエン: 酢酸エチル=100:4)に付し、目的化合物0.31gを無色油状物として得た。

IRスペクトル(キャピラリー, ν_{max} cm^{-1}): 1685, 1705.

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ): 2.90-3.04(2H, m), 3.90(1H, t, $J=6.0Hz$), 4.01(1H, t, $J=6.0Hz$), 5.51(1H, d, $J=7.3Hz$), 5.58(1H, d, $J=7.3Hz$), 6.82(1H, d, $J=5.4Hz$), 7.19(2H, d, $J=5.4Hz$), 7.36-7.58(4H, m).

マスペクトル(CI, m/z): 360(M^+ +1).

【0083】実施例2

5-[2-クロロ- α -(5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン-3-イル)ベンジル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン(例示化合物番号3)

2-クロロ- α -トリフルオロアセチルベンジルブromaidの代わりに、2-クロロ- α -(5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン-3-イル)ベンジルブromaidを用いて、実施例1と同様にして、77%の収率で無色油状の目的化合物を得た。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ): 2.77-2.94(4H, m), 3.63(1H, d, $J=14.4Hz$), 3.79(1H, d, $J=14.4Hz$), 3.96-4.02(1H, m), 4.08-4.14(1H, m), 4.27-4.32(1H, m), 4.36-4.42(1H, m), 4.75(1H, s), 6.70(1H, d, $J=5.4Hz$), 7.07(1H, d, $J=5.4Hz$), 7.20-7.90(4H, m).

マスペクトル(CI, m/z): 349(M^+ +1).

目的化合物2.7gをジエチルエーテル100mlに溶解し、室温で塩化水素ガスを吹き込み、析出する結晶を濾取して、目的化合物の塩酸塩2.3gを無色粉末として得た。

融点 104-107°C.

元素分析値(%): $C_{17}H_{17}ClN_2O_2S \cdot HCl \cdot 3/2H_2O$ として

理論値: C, 49.52%; H, 5.13%; N, 6.80%

分析値: C, 49.81%; H, 4.73%; N, 6.56%.

【0084】実施例3

5-[2-フルオロ- α -(5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン-3-イル)ベンジル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン(例示化合物番号2)

2-クロロ- α -トリフルオロアセチルベンジルブromaidの代わりに、2-フルオロ- α -(5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン-3-イル)ベンジルブromaidを用いて、実施例1と同様にして、50%の収率で無色油状の目的化合物を得た。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ): 2.73-2.98(4H, m), 3.63(1H, d, $J=13.8Hz$), 3.79(1H, d, $J=13.8Hz$), 3.95-4.18(2H, m), 4.23-4.45(2H, m), 4.61(1H, s), 6.70(1H, d, $J=5.4Hz$), 7.09(1H, d, $J=5.4Hz$), 7.20-7.80(4H, m).

マスペクトル(CI, m/z): 333(M^+ +1).

また、実施例2の後段と同様にして、81%の収率で、目的化合物の塩酸塩を無色粉末として得た。

融点 108-112°C.

元素分析値(%): $C_{17}H_{17}FN_2O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$ として

理論値: C, 52.78%; H, 5.21%; N, 7.24%

分析値: C, 53.19%; H, 4.99%; N, 7.16%.

【0085】実施例4

5-[2, 6-ジフルオロ- α -(5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン-3-イル)ベンジル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン(例示化合物番号7)

2-クロロ- α -トリフルオロアセチルベンジルブromaidの代わりに、2, 6-ジフルオロ- α -(5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン-3-イル)ベンジルブromaidを用いて、実施例1と同様にして、8%の収率で無色粉末状の目的化合物を得た。

融点 151-153°C.

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ): 2.81-2.93(4H, m), 3.62(1H, d, $J=14.0Hz$), 3.79(1H, d, $J=14.0Hz$), 4.00-4.10(2H, m), 4.26-4.36(2H, m), 4.59(1H, s), 6.70(1H, d, $J=5.4Hz$), 7.08(1H, d, $J=5.4Hz$), 7.20-7.80(4H, m).

マスペクトル(CI, m/z): 351(M^+ +1).

元素分析値(%): $C_{17}H_{15}F_2N_2O_2S$ として

理論値: C, 58.27%; H, 4.60%; N, 8.00%

分析値: C, 58.22%; H, 4.61%; N, 7.79%.

【0086】実施例5

5-(2-クロロ- α -シクロプロピルカルボニルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン(例示化合物番号60)

2-クロロ- α -トリフルオロアセチルベンジルブromaidの代わりに、2-クロロ- α -シクロプロピルカルボニルベンジルブromaidを用いて、実施例1と同様にして、66%の収率で黄色油状の目的化合物を得た。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ): 0.78-0.90(2H, m), 0.96-1.06(2H, m), 2.15-2.29(1H, m), 2.83-2.94(4H, m), 3.56(1H, d, $J=4.3Hz$), 3.72(1H, d, $J=4.3Hz$), 5.

06(1H, s), 6.68(1H, d, J=4.9Hz), 7.06(1H, d, J=4.9Hz), 7.10-7.70(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z): 332(M⁺+1), 262。

また、塩化水素ガスの代わりに濃硫酸を用いて、実施例2の後段と同様にして70%の収率で、目的化合物の硫酸塩を白色結晶として得た。

融点 184-186℃。

元素分析値(%) : C₁₈H₁₈ClNOS・H₂SO₄ として

理論値 : C, 50.28%; H, 4.69%; N, 3.26%

分析値 : C, 50.43%; H, 4.53%; N, 2.87%。

【0087】実施例6

5-(2-フルオロ-α-プロピオニルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号19)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノン1.85g (11.13 mmol) を四塩化炭素30mlに溶解し、その溶液に臭素1.78gの四塩化炭素15ml溶液を室温で、30分かけて滴下し、室温で、5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して、粗製の2-フルオロ-α-プロピオニルベンジルプロマイドを得た。

この粗製物に、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン塩酸塩1.95g (11.13 mmol)、無水炭酸カリウム3.38g (24.45 mmol) およびジメチルホルムアミド30mlを加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、不溶物を濾別して、濾液を減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: トルエン: 酢酸エチル=19:1) に付し、目的化合物1.17gを淡黄色油状物として得た。

IRスペクトル (キャピラリー, ν_{max}, cm⁻¹): 1715。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ): 1.03(3H, t, J=7.0Hz), 2.50(2H, q, J=7.0Hz), 2.80-2.95(4H, m), 3.53(1H, d, J=11.0Hz), 3.63(1H, d, J=11.0Hz), 4.75(1H, s), 6.67(1H, d, J=5.7Hz), 7.05(1H, d, J=5.7Hz), 7.10-7.55(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z): 304(M⁺+1), 246。

また、塩化水素ガスを吹き込む代わりに、マレイン酸を加える他、実施例2の後段と同様にして、54%の収率で、目的化合物のマレイン酸塩を無色粉末として得た。

融点 101-103℃。

元素分析値(%) : C₁₇H₁₅FNOS・C₄H₄O₄・1/2H₂Oとして

理論値 : C, 58.86%; H, 5.41%; N, 3.27%

分析値 : C, 59.19%; H, 5.33%; N, 3.19%。

【0088】実施例7

5-(α-アセチル-2-クロロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号10)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-クロロフェニル)-2-プロパノンを

いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として44%の収率で得た。

IRスペクトル (キャピラリー, ν_{max}, cm⁻¹): 1715。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ): 2.13(3H, s), 2.70-2.95(4H, m), 3.50(1H, d, J=10.0Hz), 3.70(1H, d, J=10.0Hz), 4.93(1H, s), 6.65(1H, d, J=5.7Hz), 7.05(1H, d, J=5.7Hz), 7.10-7.75(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z): 306(M⁺+1), 262。

また、実施例2の後段と同様にして、70%の収率で、

目的化合物の塩酸塩を淡黄色粉末として得た。

融点 98-101℃。

元素分析値(%) : C₁₈H₁₈ClNOS・HCl・1/2H₂Oとして

理論値 : C, 54.70%; H, 5.16%; N, 3.98%

分析値 : C, 55.09%; H, 4.97%; N, 3.80%。

【0089】実施例8

5-(2-クロロ-α-プロピオニルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号20)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-クロロフェニル)-2-ブタノンをを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として32%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ): 1.05(3H, t, J=6.5Hz), 2.31-2.58(2H, m), 2.75-3.00(4H, m), 3.48(1H, d, J=14.5Hz), 3.68(1H, d, J=14.5Hz), 4.97(1H, s), 6.65(1H, d, J=6.0Hz), 7.05(1H, d, J=6.0Hz), 7.10-7.65(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z): 320(M⁺+1)。

また、実施例2の後段と同様にして、25%の収率で、

目的化合物の塩酸塩を淡黄色粉末として得た。

融点 110-115℃。

元素分析値(%) : C₁₇H₁₅ClNOS・HCl・H₂Oとして

理論値 : C, 54.55%; H, 5.92%;

N, 3.74%

分析値 : C, 54.39%; H, 5.59%;

N, 3.73%。

【0090】実施例9

5-(2-クロロ-α-ヘキサノイルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号125)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-クロロフェニル)-2-ヘプタノンをを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を黄色油状物として10%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ): 0.90(3H, t, J=7.6Hz), 1.10-1.60(6H, m), 2.40(2H, t, J=8.0Hz), 2.75-3.00(4H, m), 3.50(1H, d, J=14.5Hz), 3.70(1H, d, J=14.5Hz), 5.00(1H, s), 6.65(1H, d, J=6.0Hz), 7.05(1H, d, J=6.0Hz), 7.10-7.60(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z): 362(M⁺+1), 262。

【0091】実施例10

5-(α -アセチル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン(例示化合物番号9)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-フルオロフェニル)-2-プロパノンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として55%の収率で得た。

IRスペクトル(キャピラリー, ν_{max} cm^{-1}): 1715.

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ): 2.18(3H, s), 2.80-2.95(4H, m), 3.55(1H, d, $J=12.0Hz$), 3.65(1H, d, $J=12.0Hz$), 4.72(1H, s), 6.65(1H, d, $J=5.5Hz$), 7.05(1H, d, $J=5.5Hz$), 7.10-7.55(4H, m).

マスペクトル(CI, m/z): 290(M^+ +1), 246.

また、塩化水素ガスを吹き込む代わりに、マレイン酸を加える他、実施例2の後段と同様にして、61%の収率で、目的化合物のマレイン酸塩を淡黄色粉末として得た。

融点 104-106℃.

元素分析値(%): $C_{15}H_{15}FNOS \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 57.96%; H, 5.10%; N, 3.38%

分析値: C, 58.36%; H, 4.94%; N, 3.39%.

【0092】実施例11

5-(α -シクロブチルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン(例示化合物番号106)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、2-フルオロベンジル シクロブチルケトンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として24%の収率で得た。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ): 1.70-2.55(6H, m), 2.80-3.00(4H, m), 3.50(1H, d, $J=11.0Hz$), 3.62(1H, d, $J=11.0Hz$), 3.70-3.90(1H, m), 4.73(1H, s), 6.65(1H, d, $J=6.0Hz$), 7.05(1H, d, $J=6.0Hz$), 7.10-7.50(4H, m).

マスペクトル(CI, m/z): 330(M^+ +1), 246.

また、塩化水素ガスを吹き込む代わりに、マレイン酸を加える他、実施例2の後段と同様にして、57%の収率で、目的化合物のマレイン酸塩を無色粉末として得た。

融点 99-104℃.

元素分析値(%): $C_{18}H_{18}FNOS \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 60.78%; H, 5.54%; N, 3.08%

分析値: C, 60.97%; H, 5.48%; N, 2.94%.

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ): 1.70-2.30(6H, m), 3.10-3.30(4H, m), 3.68-3.82(1H, m), 4.30(2H, brs), 5.55(1H, s), 6.30(2H, s), 6.72(1H, d, $J=6.5Hz$), 7.20(1H, d, $J=6.5Hz$), 7.25-7.60(4H, m).

【0093】実施例12

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン(例示化合物番号59)

2-c]ピリジン(例示化合物番号59)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、2-フルオロベンジル シクロプロピルケトンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を無色油状物として69%の収率で得た。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ): 0.78-0.90(2H, m), 0.98-1.11(2H, m), 2.22-2.34(1H, m), 2.72-2.98(4H, m), 3.58(1H, d, $J=4.2Hz$), 3.68(1H, d, $J=4.2Hz$), 4.85(1H, s), 6.68(1H, d, $J=4.9Hz$), 7.06(1H, d, $J=4.9Hz$), 7.20-7.60(4H, m).

マスペクトル(CI, m/z): 316(M^+ +1), 246.

また、実施例2の後段と同様にして、75%の収率で、目的化合物の塩酸塩を白色結晶として得た。

融点 171-173℃.

元素分析値(%): $C_{15}H_{15}FNOS \cdot HCl$ として

理論値: C, 61.44%; H, 5.44%; N, 3.98%

分析値: C, 61.37%; H, 5.74%; N, 3.85%.

【0094】実施例13

5-(α -ブチリル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン(例示化合物番号116)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-フルオロフェニル)-2-ペンタノンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として41%の収率で得た。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ): 0.82(3H, t, $J=9.5Hz$), 1.45-1.70(2H, m), 2.41(2H, t, $J=8.0Hz$), 2.75-2.95(4H, m), 3.55(1H, d, $J=13.0Hz$), 3.62(1H, d, $J=13.0Hz$), 4.75(1H, s), 6.65(1H, d, $J=6.0Hz$), 7.05(1H, d, $J=6.0Hz$), 7.10-7.55(4H, m).

マスペクトル(CI, m/z): 318(M^+ +1), 246.

また、塩化水素ガスを吹き込む代わりに、マレイン酸を加える他、実施例2の後段と同様にして、36%の収率で、目的化合物のマレイン酸塩を無色粉末として得た。

融点 89-90℃.

元素分析値(%): $C_{18}H_{20}FNOS \cdot C_4H_4O_4$ として

理論値: C, 60.96%; H, 5.58%; N, 3.23%

分析値: C, 60.69%; H, 5.43%; N, 3.01%.

【0095】実施例14

5-(2-フルオロ- α -バレリルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン(例示化合物番号120)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-フルオロフェニル)-2-ヘキサノンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として46%の収率で得た。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ): 0.83(3H, t, $J=8.0Hz$), 1.12-1.35(2H, m), 1.40-1.70(2H, m), 2.45(2H, t, $J=8.2Hz$), 2.60-2.90(4H, m), 3.52(1H, d, $J=14.0Hz$), 3.62(1H, d, $J=14.0Hz$), 4.75(1H, s), 6.65(1H, d, $J=6.0Hz$), 7.05(1H, d, $J=6.0Hz$), 7.10-7.55(4H, m).

47

z), 3.65(1H, d, J=14.0Hz), 4.75(1H, s), 6.65(1H, d, J=6.0Hz), 7.05(1H, d, J=6.0Hz), 7.10-7.50(4H, m).

マスペクトル (CI, m/z): 332(M⁺+1), 246.

また、塩化水素ガスを吹き込む代わりに、マレイン酸を加える他、実施例2の後段と同様にして、26%の収率で、目的化合物のマレイン酸塩を無色粉末として得た。

融点 92-93℃.

元素分析値 (%) : C₁₃H₈FNOS·C₄H₄O₄ として

理論値 : C, 61.73%; H, 5.86%; N, 3.13%

分析値 : C, 61.38%; H, 5.88%; N, 2.59%.

【0096】実施例15

5-(2-フルオロ-α-ピバロイルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号122)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-フルオロフェニル)-3, 3-ジメチル-2-ブタノンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として87%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 1.10(9H, s), 2.74-3.00(4H, m), 3.55(1H, d, J=15.0Hz), 3.66(1H, d, J=15.0Hz), 5.23(1H, s), 6.63(1H, d, J=6.0Hz), 7.03(1H, d, J=6.0Hz), 7.10-7.55(4H, m).

マスペクトル (CI, m/z): 332(M⁺+1), 246.

また、実施例2の後段と同様にして、34%の収率で、目的化合物の塩酸塩を淡黄色粉末として得た。

融点 85-90℃.

元素分析値 (%) : C₁₃H₈FNOS·HCl·H₂O として

理論値 : C, 59.14%; H, 6.23%; N, 3.63%

分析値 : C, 58.99%; H, 6.57%; N, 3.17%.

【0097】実施例16

5-[2-クロロ-α-(4-フルオロベンゾイル)ベンジル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号149)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、2-クロロベンジル 4-フルオロフェニルケトンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として58%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 2.80-3.00(4H, m), 3.63(1H, d, J=16.0Hz), 3.80(1H, d, J=16.0Hz), 5.80(1H, s), 6.63(1H, d, J=6.0Hz), 7.00-7.60(6H, m), 7.95-8.15(2H, m).

マスペクトル (CI, m/z): 386(M⁺+1), 262.

また、実施例2の後段と同様にして、40%の収率で、目的化合物の塩酸塩を黄褐色粉末として得た。

融点 121-130℃.

元素分析値 (%) : C₂₁H₁₇ClFNOS·HCl·1/2H₂O として

理論値 : C, 58.47%; H, 4.44%; N, 3.25%

分析値 : C, 58.25%; H, 4.86%; N, 3.48%.

【0098】実施例17

48

5-(2-フルオロ-α-イソブチリルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号118)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに2-フルオロベンジル イソプロピルケトンを用いて、実施例6と同様にして目的化合物を黄色油状物として44%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.95(3H, d, J=7.0Hz), 1.10(3H, d, J=7.0Hz), 2.60-2.80(1H, m), 2.80-2.95(4H, m), 3.50(1H, d, J=11.0Hz), 3.65(1H, d, J=11.0Hz), 4.90(1H, s), 6.65(1H, d, J=5.7Hz), 7.05(1H, d, J=5.7Hz), 7.10-7.50(4H, m).

マスペクトル (CI, m/z): 318(M⁺+1), 246.

また塩化水素ガスを吹き込む代わりにマレイン酸を加える他、実施例2の後段と同様にして、目的化合物のマレイン酸塩を無色粉末として42%の収率で得た。

融点 96-98℃.

元素分析値 (%) : C₁₃H₈FNOS·C₄H₄O₄ として

理論値 : C, 61.02%; H, 5.59%; N, 3.23%

分析値 : C, 60.74%; H, 5.52%; N, 3.23%.

【0099】実施例18

5-(α-シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号175)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに2-フルオロベンジル シクロプロピルケトンを用い、また4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン塩酸塩の代わりに2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン塩酸塩を用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を褐色油状物として72%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.82-0.92(2H, m), 1.01-1.11(2H, m), 2.00-2.20(1H, m), 2.75-3.05(4H, m), 3.61(2H, s), 4.91(1H, s), 7.10-7.45(4H, m), 7.55(1H, s).

マスペクトル (CI, m/z): 361(M⁺+1), 291.

また実施例2の後段と同様にして、目的化合物の塩酸塩を白色結晶として79%の収率で得た。

融点 161-168℃.

元素分析値 (%) : C₁₃H₈FN₂O₅·HCl として

理論値 : C, 54.47%; H, 4.57%; N, 7.06%

分析値 : C, 54.47%; H, 4.63%; N, 6.89%.

【0100】実施例19

5-(α-シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号168)

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン塩酸塩の代わりに4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ピリジンを用いて、実施例12と同

様にして、目的化合物を褐色油状物として21%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl_3 , δ) : 0.75-0.95(2H, m), 0.98-1.10(2H, m), 2.15-2.31(1H, m), 2.65-3.05(4H, m), 3.40-3.60(2H, m), 4.90(1H, s), 6.15(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.05-7.55(5H, m)。

マススペクトル (CI , m/z) : 300(M^+ +1), 230。

また実施例2の後段と同様にして、目的化合物の塩酸塩を白色結晶として、39%の収率で得た。

融点 154-155℃。

元素分析値 (%) : $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FNO}_2 \cdot \text{HCl}$ として

理論値 : C, 64.38% ; H, 5.70% ; N, 4.17%

分析値 : C, 64.37% ; H, 5.80% ; N, 4.19%

【0101】実施例20

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号188及び235)

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン塩酸塩の代わりに2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン塩酸塩を用いて、実施例12と同様にして、目的化合物を褐色油状物として32%の収率で得た。このものにジイソプロピルエーテルを加え、白色結晶を得た。

融点 123-125℃。

NMRスペクトル (CDCl_3 , δ) : 0.75-0.96(2H, m), 0.99-1.14(2H, m), 1.83-2.01(1H, m), 2.02-2.17(1H, m), 2.25-2.45 及び2.47-2.62(計2H, 各m), 2.85及び3.10(計2H, 各d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.88-4.01 及び4.03-4.16(計2H, 各m), 4.85及び4.89(計1H, 各s), 6.03及び6.06(計1H, 各s), 7.10-7.45(4H, m)。

マススペクトル (CI , m/z) : 332(M^+ +1), 262。

元素分析値 (%) : $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FNO}_2\text{S}$ として

理論値 : C, 65.23% ; H, 5.48% ; N, 4.23%

分析値 : C, 65.09% ; H, 5.55% ; N, 4.20%

また実施例2の後段と同様にして、目的化合物の塩酸塩を白色結晶として、46%の収率で得た。

融点 104-109℃。

【0102】実施例21

5-(2-フルオロ- α -プロピオニルベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号187及び234)

2-フルオロベンジル シクロプロピルケトンの代わりに1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンを用いて、実施例20と同様にして、目的化合物を褐色油状物として、36%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl_3 , δ) : 1.00(3H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 1.82-1.98(1H, m), 2.25-2.50(4H, m), 2.85及び3.05(計2H, 各d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.84-3.95 及び4.04-4.17

(計2H, 各m), 4.72及び4.76(計1H, 各s), 6.03及び6.07(計1H, 各s), 7.15-7.40(4H, m)。

マススペクトル (CI , m/z) : 320(M^+ +1), 262。

また実施例2の後段と同様にして、目的化合物の塩酸塩を白色結晶として、78%の収率で得た。

融点 110-115℃。

【0103】実施例22

5-(2-クロロ- α -シクロプロピルカルボニルベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号186及び233)

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン塩酸塩の代わりに2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン塩酸塩を用いて、実施例5と同様にして、黄色油状物を得た。これをジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的化合物を淡褐色結晶として、8%の収率で得た。

融点 119-123℃。

NMRスペクトル (CDCl_3 , δ) : 0.75-1.10(4H, m), 1.75-2.10(2H, m), 2.25-2.70(2H, m), 2.90-3.30(2H, m), 3.75-4.20(2H, m), 5.09及び5.10(計1H, 各s), 5.98及び6.07(計1H, 各s), 7.10-7.50(4H, m)。

マススペクトル (CI , m/z) : 348(M^+ +1), 278。

【0104】実施例23

2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号190)

実施例20で得られた5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン2.6g(7.8mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)-無水酢酸(5ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷却下、60%水素化ナトリウム-ミネラルオイル0.35g(8.6mmol)を加え、20分間攪拌した。室温でさらに3時間攪拌した後、酢酸エチル300mlを加え、飽和食塩水50mlで4回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤 ; トルエン : 酢酸エチル = 100 : 3)に付し、黄色油状物を得た。これをさらに、ジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的化合物を白色結晶として、65%の収率で得た。

融点 120-121.5℃。

IRスペクトル (KBr , ν_{max} , cm^{-1}) : 1758, 1704。

NMRスペクトル (CDCl_3 , δ) : 0.80-0.95(2H, m), 0.99-1.16(2H, m), 2.27(3H, s), 2.21-2.34(1H, m), 2.70-2.95(4H, m), 3.47(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.57(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.83(1H, s), 6.27(1H, s), 7.10-7.55(4H, m)。

マススペクトル (CI , m/z) : 374(M^+ +1), 304。

51

元素分析値(%) : $C_{20}H_{20}FNO_3S$ として

理論値 : C, 64.32% ; H, 5.40% ; N, 3.75%

分析値 : C, 64.46% ; H, 5.39% ; N, 3.73%

【0105】実施例24

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-プロピオニルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン(例示化合物番号192)

無水酢酸の代わりに無水プロピオン酸を用いて、実施例23と同様にして、目的化合物を白色結晶として、16%の収率で得た。

融点 101-102℃。

IRスペクトル (KBr, ν_{max} cm^{-1}) : 1705, 1760。

NMRスペクトル ($CDCl_3$, δ) : 0.75-0.90(2H, m), 0.90-1.10(2H, m), 1.21(3H, t, $J=6.7Hz$), 2.15-2.37(1H, m), 2.55(2H, q, $J=6.7Hz$), 2.65-2.95(4H, m), 3.40-3.60(2H, m), 4.80(1H, s), 6.25(1H, s), 7.05-7.55(4H, m)。

マスペクトル ($CI, m/z$) : 388(M^+), 318。

元素分析値(%) : $C_{21}H_{22}FNO_3S$ として

理論値 : C, 65.10% ; H, 5.72% ; N, 3.61%

分析値 : C, 64.80% ; H, 5.72% ; N, 3.61%

【0106】実施例25

2-ブチリルオキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン(例示化合物番号194)

無水酢酸の代わりに無水酪酸を用いて、実施例23と同様にして、目的化合物を白色結晶として39%の収率で得た。

融点 84-85℃。

IRスペクトル (KBr, ν_{max} cm^{-1}) : 1756, 1706。

NMRスペクトル ($CDCl_3$, δ) : 0.75-1.10(7H, m), 1.65-1.85(2H, m), 2.21-2.34(1H, m), 2.49(2H, t, $J=7.0Hz$), 2.70-3.00(4H, m), 3.52(2H, bt, $J=16.0Hz$), 4.82(1H, s), 6.25(1H, s), 7.05-7.55(4H, m)。

マスペクトル ($CI, m/z$) : 402(M^+), 332。

元素分析値(%) : $C_{22}H_{24}FNO_3S$ として

理論値 : C, 65.81% ; H, 6.03% ; N, 3.49%

分析値 : C, 65.92% ; H, 5.91% ; N, 3.41%

【0107】実施例26

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-ビパロイルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン(例示化合物番号196)

無水酢酸の代わりに無水ビパリン酸を用いて、実施例23と同様にして、目的化合物を白色結晶として44%の収率で得た。

融点 91-94℃。

IRスペクトル (KBr, ν_{max} cm^{-1}) : 1749, 1700。

52

NMRスペクトル ($CDCl_3$, δ) : 0.79-0.92(2H, m), 0.98-1.09(2H, m), 1.31(9H, s), 2.23-2.36(1H, m), 2.70-2.95(4H, m), 3.47(1H, d, $J=14.5Hz$), 3.58(1H, d, $J=14.5Hz$), 4.83(1H, s), 6.26(1H, s), 7.05-7.55(4H, m)。

マスペクトル ($CI, m/z$) : 416(M^+), 346。

元素分析値(%) : $C_{23}H_{26}FNO_3S$ として

理論値 : C, 66.48% ; H, 6.31% ; N, 3.37%

分析値 : C, 66.21% ; H, 6.40% ; N, 3.38%

【0108】実施例27

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-ノナノイルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン(例示化合物番号199)

実施例20で得られた5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン1.0g(3.0mmol)をジメチルホルムアミド15mlに溶解し、氷冷却下、60%水素化ナトリウム-ミネラルオイル0.18g(4.5mmol)を加え、続いてノナノイルクロリド0.82ml(4.5mmol)を加えて、同温度で30分間攪拌した。室温でさらに5時間攪拌した後、酢酸エチル300mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤: トルエン: 酢酸エチル=100:2)に付し、黄色油状物を得た。これをさらに石油エーテルより結晶化して、白色結晶の目的化合物を40%の収率で得た。

融点 45-48℃。

NMRスペクトル ($CDCl_3$, δ) : 0.80-1.80(19H, m), 2.21-2.32(1H, m), 2.53(2H, t, $J=7.5Hz$), 2.70-2.95(4H, m), 3.48(1H, d, $J=15.0Hz$), 3.57(1H, d, $J=15.0Hz$), 4.84(1H, s), 6.27(1H, s), 7.05-7.55(4H, m)。

マスペクトル ($CI, m/z$) : 472(M^+), 402。

元素分析値(%) : $C_{27}H_{34}FNO_3S$ として

理論値 : C, 68.76% ; H, 7.27% ; N, 2.97%

分析値 : C, 68.56% ; H, 7.49% ; N, 2.97%

【0109】実施例28

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-デカノイルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン(例示化合物番号200)

ノナノイルクロリドの代わりにデカノイルクロリドを用いて、実施例27と同様にして、目的化合物を黄色油状物として、40%の収率で得た。

NMRスペクトル ($CDCl_3$, δ) : 0.80-1.80(21H, m), 2.18-2.32(1H, m), 2.52(2H, t, $J=7.5Hz$), 2.70-2.97(4H, m), 3.50(1H, d, $J=14.5Hz$), 3.59(1H, d, $J=14.5Hz$), 4.85(1H, s), 6.26(1H, s), 7.20-7.55(4H, m)。

53

マススペクトル ($CI, m/z$) : 486 ($M^+ + 1$), 416.

また、溶剤として、エーテルの代わりにジイソプロピルエーテルを用いて、実施例2の後段と同様にして、目的化合物の塩酸塩を黄色結晶として、81%の収率で得た。

融点 62-64℃.

元素分析値 (%) : $C_{23}H_{25}FNO_3S \cdot HCl$ として

理論値 : C, 64.41% ; H, 7.14% ; N, 2.68%

分析値 : C, 64.12% ; H, 7.05% ; N, 2.63%.

【0110】実施例29

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-バルミトイルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号201)

ノナノイルクロリドの代わりにバルミトイルクロリドを用いて、実施例27と同様にして、目的化合物を白色結晶として21%の収率で得た。

融点 66-68℃.

NMRスペクトル ($CDCl_3, \delta$) : 0.80-1.80 (33H, m),

2.20-2.32 (1H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.5Hz$), 2.70-2.95 (4

H, m), 3.48 (1H, d, $J=15.0Hz$), 3.58 (1H, d, $J=15.0Hz$),

4.84 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.10-7.55 (4H, m).

マススペクトル ($CI, m/z$) : 570 ($M^+ + 1$), 500.

元素分析値 (%) : $C_{34}H_{44}FNO_3S$ として

理論値 : C, 71.66% ; H, 8.49% ; N, 2.46%

分析値 : C, 71.72% ; H, 8.62% ; N, 2.43%.

【0111】実施例30

2-tert-ブトキシカルボニルオキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号203)

無水酢酸の代わりに二炭酸ジ-tert-ブチルを用いて、実施例23と同様にして、目的化合物を白色結晶として15%の収率で得た。

融点 98-99℃.

NMRスペクトル ($CDCl_3, \delta$) : 0.80-0.90 (2H, m), 0.

98-1.09 (2H, m), 1.55 (9H, s), 2.20-2.34 (1H, m), 2.

70-2.95 (4H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 4.83 (1H, s), 6.27

(1H, s), 7.07-7.52 (4H, m).

マススペクトル ($CI, m/z$) : 432 ($M^+ + 1$), 362.

元素分析値 (%) : $C_{23}H_{25}FNO_4S$ として

理論値 : C, 64.02% ; H, 6.07% ; N, 3.25%

分析値 : C, 63.57% ; H, 6.03% ; N, 3.27%.

【0112】実施例31

2-アミノ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号177)

実施例18で得られた5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-ニトロ-4, 5,

54

6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン塩酸塩0.4gに5mlの塩酸を加え、攪拌下にスズ粉末0.23gを加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に水10mlを加え、塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を除去した。水層を濃縮乾固し、ついでエーテルで結晶化させ目的化合物と塩化第二スズとのコンプレックスを淡黄色粉末として72%の収率で得た。

NMRスペクトル (CD_3OD, δ) : 0.95-1.05 (2H, m), 1.20-1.35 (2H, m), 1.85-1.99 (1H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 6.07 (1H, s), 7.35-7.80 (4H, m).

【0113】実施例32

2-アセチルアミノ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号179)

酢酸20ml及び無水酢酸2mlの混液に、実施例18で得られた5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン1.85g (5.13mmol)を加えた。室温で攪拌しながら、鉄粉1.85gを加え、同温度で90分間攪拌した。反応混合物に水及びクロロホルムを加え、炭酸ナトリウムで中和した。析出する無機塩を濾過して除き、有機層を分離した。水層をクロロホルムで抽出し、分離した有機層と抽出液を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤 ; トルエン : 酢酸エチル = 6 : 4) に付し、目的化合物1.86gを得た。これをさらにイソプロピルエーテルで再結晶を行い、目的化合物1.37gを白色結晶として得た。

融点 155-159℃.

NMRスペクトル ($CDCl_3, \delta$) : 0.78-0.94 (2H, m), 0.98-1.12 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.15-2.32 (1H, m), 2.70-2.99 (4H, m), 3.50 (1H, d, $J=11.4Hz$), 3.60 (1H, d, $J=11.4Hz$), 4.86 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.10-7.55 (4H, m), 7.80-8.00 (1H, brs).

マススペクトル ($CI, m/z$) : 373 ($M^+ + 1$), 303.

元素分析値 (%) : $C_{20}H_{21}FN_2O_3S$ として

理論値 : C, 64.49% ; H, 5.68% ; N, 7.52%

分析値 : C, 64.38% ; H, 5.50% ; N, 7.38%.

【0114】実施例33

2-n-ブチルアミノ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号181)

酢酸及び無水酢酸の代わりに、それぞれ酪酸及び無水酪酸を用いて実施例32と同様にして目的化合物を白色結晶として61%の収率で得た。

融点 154-157℃.

NMRスペクトル ($CDCl_3, \delta$) : 0.78-0.94 (2H, m), 0.

55

90-1.10(5H, m), 1.65-1.82(2H, m), 2.21-2.39(3H, m), 2.69-2.95(4H, m), 3.47(1H, d, J=11.4Hz), 3.56(1H, d, J=11.4 Hz), 4.81(1H, s), 6.25(1H, s), 7.10-7.60(4H, m), 7.70(1H, s)。

マスペクトル (CI, m/z) : 401(M⁺+1), 331。

元素分析値 (%) : C₂₂H₂₅FN₃O₅S として

理論値 : C, 65.97% ; H, 6.29% ; N, 6.99%

分析値 : C, 65.95% ; H, 6.36% ; N, 6.95%。

【0115】実施例34

光学活性な5-(α-シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号59)

実施例12の化合物0.3gを液体クロマトグラフィー [カラム: ダイセルキラルパックAD (DAICEL CHIRALPAC AD, 1cm×25cm)、溶離液: ヘキサン: イソプロパノール: ジエチルアミン=1000:40:1、カラム温度: 35℃、流速: 4ml/分] を用いて、分取し、光学活性な異性体A [保持時間: 8.3分、比旋光度 [α]_D²⁵: -109.4° (C=1.80, CHCl₃)] 及び異性体B [保持時間: 9.9分、比旋光度 [α]_D²⁵: +100.1° (C=1.90, CHCl₃)] を得た。異性体A及び異性体Bを、それぞれ、エーテルに溶かし、塩化水素ガスを作用させ、異性体Aの塩酸塩及び異性体Bの塩酸塩を白色結晶として、それぞれ0.13g及び0.12g得た。

異性体Aの塩酸塩

融点 106-110℃。

元素分析値 (%) : C₁₈H₁₈FNOS·HCl·3/4H₂O として

理論値 : C, 59.17% ; H, 5.65% ; N, 3.83%

分析値 : C, 59.06% ; H, 5.74% ; N, 3.90%。

異性体Bの塩酸塩

融点 105-110℃。

元素分析値 (%) : C₁₈H₁₈FNOS·HCl·1/2H₂O として

理論値 : C, 59.91% ; H, 5.59% ; N, 3.88%

分析値 : C, 59.80% ; H, 5.84% ; N, 3.79%。

【0116】実施例35

5-(α-シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキシソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号207)

実施例20で得られた5-(α-シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキシソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン1.0g(3.0mmol)をジメチルホルムアミド20mlに溶解し、室温で、ヨウ化カリウム100mg(0.6mmol)及び60%水素化ナトリウム-ミネラルオイル0.13g(3.3mmol)を加え、同温度で10分間攪拌した。ピバロイルオキシメチルクロリド0.43ml(3.0mmol)のジメチルホルムアミド5ml溶液を10分間かけて滴下し、室温で30分間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル300mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlで3回洗浄した。有機

56

層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: トルエン: 酢酸エチル=100:3) に付し、目的化合物を無色油状物として15%の収率で得た。

IRスペクトル (キャピラリー, ν_{max}, cm⁻¹) : 1715, 1702。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.79-0.93(2H, m), 0.99-1.14(2H, m), 1.22(9H, s), 2.18-2.31(1H, m), 2.65-2.95(4H, m), 3.44(1H, d, J=15.5Hz), 3.55(1H, d, J=15.5Hz), 4.84(1H, s), 5.57(2H, s), 6.04(1H, s), 7.05-7.50(4H, m)。

マスペクトル (CI, m/z) : 446(M⁺+1), 376。

【0117】実施例36

5-(α-シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキシソ-2, 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号210)

ピバロイルオキシメチルクロリドと沃化カリウムの代わりに沃化メチルを用いて、実施例35と同様にして、目的化合物を黄色油状物として45%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.80-0.92(2H, m), 1.00-1.10(2H, m), 2.20-2.36(1H, m), 2.65-2.96(4H, m), 3.42(1H, d, J=14.5Hz), 3.55(1H, d, J=14.5Hz), 3.80(3H, s), 4.82(1H, s), 5.80(1H, s), 7.10-7.60(4H, m)。

マスペクトル (CI, m/z) : 346(M⁺+1), 276。

また、上記化合物の全量を用いて、実施例2の後段と同様にして、目的化合物の塩酸塩を白色結晶として78%の収率で得た。

30 融点 102-106℃。

元素分析値 (%) : C₁₈H₁₈FNOS·HCl·1/2H₂O として

理論値 : C, 58.38% ; H, 5.67% ; N, 3.58%

分析値 : C, 58.08% ; H, 5.77% ; N, 3.53%。

【0118】実施例37

5-[α-(2-フルオロシクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキシソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号274及び275)

2-クロロ-α-トリフルオロアセチルベンジルプロマイドの代わりに2-フルオロ-α-(2-フルオロシクロプロピルカルボニル)ベンジルプロマイドを用い、また4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン・塩酸塩の代わりに2-オキシソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン・塩酸塩を用いて、実施例1と同様にして、目的化合物を黄色油状物として31%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 1.48-1.55(2H, m), 1.85-2.01(1H, m), 2.30-2.51(2H, m), 2.53-2.90(1H, m), 3.00-3.20(2H, m), 3.83-4.01及び4.03-4.18 (計2H, 各m), 4.46-4.60及び4.79-4.92 (計2H, 各m), 6.

05及び6.09(計1H, 各s), 7.10-7.45(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 350(M⁺+1), 262。

参考例1

3-(2-クロロベンジル)-5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン

o-クロロフェニル酢酸5.0 g (29.3mmol) とp-トル
エンスルホン酸・1水和物0.3 gのメタノール50ml溶
液を6時間加熱還流した。反応液に塩酸ヒドロキシアミ
ン3.1 g (44 mmol) を加え、次いで、ナトリウム メ
トキシド2.1 gを加え、10時間加熱還流した。得られた
1, 2-ジプロモエタン5.1 mlを加え、次いで、水15
mlを加え、10時間加熱還流した。反応終了後、反応混
合物に酢酸エチル200mlを加え、有機層を分離して、
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥した後、減圧で濃縮した。得られた残渣を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤; トル
エン: 酢酸エチル=9:1)に付し、目的化合物4.9 g
を油状物として得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 3.67(2H, s), 4.05
(2H, t, J=4.2Hz), 4.29(2H, t, J=4.2Hz), 7.10-7.40(4
H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 212(M⁺+1), 176。

[0119] 参考例2

3-(2-フルオロベンジル)-5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン

o-クロロフェニル酢酸の代わりに、o-フルオロフェ
ニル酢酸を用いて、参考例1と同様にして、目的化合物
を無色油状物として45%の収率で得た。

マススペクトル (CI, m/z) : 196(M⁺+1), 109。

[0120] 参考例3

3-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5, 6-ジヒ ドロ-1, 4, 2-ジオキサジン

o-クロロフェニル酢酸の代わりに、2, 6-ジフルオ
ロフェニル酢酸を用いて、参考例1と同様にして、目的
化合物を無色油状物として45%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 3.61(2H, s), 4.04
(2H, t, J=4.1Hz), 4.30(2H, t, J=4.1Hz), 6.80-7.30(4
H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 214(M⁺+1), 127。

[0121] 参考例4

2-クロロベンジル シクロプロピルケトン

金属マグネシウム0.45 g (18.5mmol) に無水ジエチルエ
ーテル10mlを加え、攪拌しながら、2-クロロベンジ
ルプロマイド2.0 ml (15.4mmol) のジエチルエーテル1
0ml溶液をゆっくり滴下して、室温で1時間攪拌した。
得られた溶液をシクロプロピルシアニド1.1mlのジエチ
ルエーテル10ml溶液に30分かけてゆっくり滴下し
て、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に
飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で15分間攪

拌した。酢酸エチル200mlを加え、有機層を分離し
て、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩
水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減
圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー(溶出溶剤; トルエン: 酢酸エチル=9:
1)に付し、目的化合物2.0 gを無水油状物として得
た。

IRスペクトル (キャピラリー, ν_{max} cm⁻¹) : 1695。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.86-0.92(2H, m),
1.06-1.12(2H, m), 1.96-2.02(1H, m), 3.98(2H, s), 7.
10-7.50(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 195(M⁺+1), 159。

[0122] 参考例5

1-(2-フルオロフェニル)-2-ペンタノン

2-クロロベンジルプロマイドおよびシクロプロピルシ
アニドの代わりに、それぞれ、2-フルオロベンジルプ
ロマイドとブチルシアニドを用いて、参考例4と同様に
して、目的化合物を無色油状物として36%の収率で得
た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.90(3H, t, J=8.0H
z), 1.52-1.73(2H, m), 2.45(2H, t, J=8.0Hz), 3.70(2
H, s), 7.00-7.30(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 181(M⁺+1), 109。

[0123] 参考例6

1-(2-フルオロフェニル)-2-ヘキサノン

2-クロロベンジルプロマイドおよびシクロプロピルシ
アニドの代わりに、それぞれ、2-フルオロベンジルプ
ロマイドとベンチルシアニドを用いて、参考例4と同様
にして、目的化合物を無色油状物として46%の収率で
得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.90(3H, t, J=8.0H
z), 1.20-1.39(2H, m), 1.50-1.65(2H, m), 2.50(2H,
t, J=8.0Hz), 3.70(2H, s), 7.00-7.30(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 195(M⁺+1), 109。

[0124] 参考例7

1-(2-フルオロフェニル)-3, 3-ジメチル-2 -ブタノン

2-クロロベンジルプロマイドおよびシクロプロピルシ
アニドの代わりに、それぞれ、2-フルオロベンジルプ
ロマイドとt-ブチルシアニドを用いて、参考例4と同
様にして、目的化合物を無色油状物として42%の収率
で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 1.25(9H, s), 3.80
(2H, s), 7.00-7.30(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 195(M⁺+1), 109。

[0125] 参考例8

シクロプロピル 2-フルオロベンジルケトン

2-クロロベンジルプロマイドおよびシクロプロピルシ
アニドの代わりに、それぞれ、2-フルオロベンジルプ
ロマイドとシクロプロピルシアニドを用いて、参考例4

と同様にして、目的化合物を無色油状物として70%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ): 0.82-0.98(2H, m), 1.03-1.17(2H, m), 1.92-2.06(1H, m), 3.86(2H, s), 7.10-7.30(4H, m)。

マスペクトル (CI, m/z): 179(M⁺+1)。

【0126】参考例9

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノン

(a) 1-(2-フルオロフェニル)-2-ニトロ-1-ブテン

2-フルオロベンツアルデヒド4.73g (38.11mmol)、ニトロプロパン4.41g (49.49mmol) および酢酸アンモニウム3.23g (41.90mmol) に酢酸30mlを加え、攪拌しながら、4時間還流した。反応終了後、反応混合物を室温に冷却して、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、キシレンを加え、減圧で濃縮し、目的化合物7.4gを淡黄色油状物として得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ): 1.25(3H, t, J=6.5Hz), 2.80(2H, q, J=6.5Hz), 7.00-7.60(4H, m), 8.03(1H, s)。

マスペクトル (CI, m/z): 196(M⁺+1), 149。

(b) 1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノン

参考例9(a)で得られた化合物7.4gに90%酢酸水溶液100mlを加え、加熱しながら、亜鉛粉末12.11g (190mmol)を分割して添加し、更に攪拌しながら、4時間還流した。一夜放置後、析出した結晶を濾別して、結晶をトルエンで洗浄した。濾液とトルエンの洗浄液を合わせて、減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:トルエン)に付し、目的化合物1.85gを淡褐色油状物として得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ): 1.05(3H, t, J=7.0Hz), 2.53(2H, q, J=7.0Hz), 3.73(2H, s), 7.00-7.40(4H, m)。

マスペクトル (CI, m/z): 167(M⁺+1), 109。

【0127】参考例10

1-(2-クロロフェニル)-2-プロパノン

2-フルオロベンツアルデヒドおよびニトロプロパンの代わりに、それぞれ、2-クロロベンツアルデヒドとニトロエタンを用いて、参考例9と同様にして、目的化合物を褐色油状物として27%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ): 2.20(3H, s), 3.85(2H, s), 7.15-7.45(4H, m)。

マスペクトル (CI, m/z): 169(M⁺+1), 125。

【0128】参考例11

1-(2-クロロフェニル)-2-ブタノン

2-フルオロベンツアルデヒドの代わりに、2-クロロベンツアルデヒドを用いて、参考例9と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として17%の収率で得た。

マスペクトル (CI, m/z): 183(M⁺+1), 125。

【0129】参考例12

1-(2-クロロフェニル)-2-ヘプタノン

2-フルオロベンツアルデヒドおよびニトロプロパンの代わりに、それぞれ、2-クロロベンツアルデヒドとニトロヘキサンを用いて、参考例9と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として17%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ): 0.90(3H, t, J=8.0Hz), 1.20-1.40(4H, m), 1.50-1.70(2H, m), 2.50(2H, t, J=10.0Hz), 3.80(2H, s), 7.20-7.60(4H, m)。

マスペクトル (CI, m/z): 225(M⁺+1), 125。

【0130】参考例13

シクロブチル 2-フルオロベンジルケトン

金属マグネシウム1.06g (44mmol)に無水ジエチルエーテル20mlを加え、攪拌しながら、2-フルオロベンジルプロマイド7.56g (40mmol)のジエチルエーテル10ml溶液をゆっくり滴下して、室温で1時間攪拌した。得られた溶液をシクロブタンカルボニルクロライド4.74g (40mmol)のテトラヒドロフラン30ml溶液に、メタノールドライアイス浴で冷却しつつ、2時間かけてゆっくり滴下して、反応温度を室温に戻しながら、2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水100mlおよびジエチルエーテル150mlを加え、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:トルエン:ヘキサン=9:1)に付し、目的化合物2.97gを淡黄色油状物として得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ): 1.65-2.40(6H, m), 3.31-3.48(1H, m), 3.67(2H, s), 7.00-7.30(4H, m)。

マスペクトル (CI, m/z): 193(M⁺+1), 137。

【0131】参考例14

5-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-2-ペンタノン

2-フルオロベンジルプロマイドおよびシクロブタンカルボニルクロライドの代わりに、それぞれ、2-クロロベンジルプロマイドと4-クロロブチルクロライドを用いて、参考例13と同様にして、目的化合物を黄色油状物として79%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ): 1.96-2.15(2H, m), 2.69(2H, t, J=7.7Hz), 3.56(2H, t, J=7.7Hz), 3.86(2H, s), 7.10-7.50(4H, m)。

【0132】参考例15

1-(2-クロロフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-プロパノン

金属マグネシウム0.9g (37.0mmol)に無水ジエチルエーテル10mlを加え、激しく攪拌しながら、2-クロロベンジルクロライド3.9ml (30.8mmol)のジエチルエーテル10ml溶液を30分かけてゆっくり滴下し、室温で1時間攪拌した。得られた溶液を無水トリフルオロ酢酸4.3ml (30.8mmol)のテトラヒドロフラン40ml溶液に、約-70℃に冷却して、ゆっくり滴下して、反応温

度を室温に戻しながら、1時間攪拌し、一夜放置した。反応混合物に酢酸エチル200mlを加え、有機層を分離し、1規定塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤；トルエン：酢酸エチル=10：2）に付し、目的化合物5.7gを黄色油状物として得た。

NMRスペクトル(CDCI₃, δ) : 4.16(2H, s), 7.10-7.50(4H, m)。

マスペクトル(CI, m/z) : 223(M⁺+1), 125。

【0133】参考例16

2-クロロ-α-トリフルオロアセチルベンジルプロマイド

1-(2-クロロフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-プロパノン2.0g(9.0mmol)を四塩化炭素30mlに溶解させ、臭素0.46ml(9.0mmol)を加えて、室温で10時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に亜硫酸水素ナトリウムを加え、室温で15分間攪拌した後、不溶物を濾別した。濾液を減圧で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤；トルエン：酢酸エチル=10：2）に付し、目的化合物0.87gを黄色油状物として得た。

NMRスペクトル(CDCI₃, δ) : 6.39(1H, s), 7.30-7.70(4H, m)。

マスペクトル(CI, m/z) : 302(M⁺+2), 300(M⁺), 221。

【0134】参考例17

2-クロロ-α-(4-クロロブチリル)ベンジルプロマイド

1-(2-クロロフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-プロパノンの代わりに、1-(2-クロロフェニル)-5-クロロ-2-ペンタノンを用いて、参考例16と同様にして、目的化合物を黄色油状物として72%の収率で得た。

NMRスペクトル(CDCI₃, δ) : 2.01-2.14(2H, m), 2.40-2.90(2H, m), 3.49-3.61(2H, m), 5.98(1H, s), 7.20-7.60(4H, m)。

マスペクトル(CI, m/z) : 311(M⁺+1), 231。

【0135】参考例18

2-クロロ-α-(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン-3-イル)ベンジルプロマイド

3-(2-クロロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン4.0g(19mmol)を四塩化炭素40mlに溶解させ、N-プロモコハク酸イミド4.1g(23mmol)および過酸化ベンゾイル0.2gを加え、8時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル100mlおよびヘキサン100mlを加え、室温で30分間攪拌した後、不溶物を濾別した。濾液を減圧で濃縮し、目的化合物4.8gを黄色油状物として得た。

マスペクトル(CI, m/z) : 292(M⁺+3), 290(M⁺+1), 21

2。

【0136】参考例19

2-フルオロ-α-(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン-3-イル)ベンジルプロマイド

3-(2-クロロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジンの代わりに、3-(2-フルオロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジンを用いて、参考例18と同様にして、目的化合物を赤色油状物として98%の収率で得た。

マスペクトル(CI, m/z) : 276(M⁺+3), 194。

【0137】参考例20

2,6-ジフルオロ-α-(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン-3-イル)ベンジルプロマイド

3-(2-クロロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジンの代わりに、3-(2,6-ジフルオロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジンを用いて、参考例18と同様にして、目的化合物を赤色油状物として57%の収率で得た。

マスペクトル(CI, m/z) : 294(M⁺+3), 214。

【0138】参考例21

2-クロロ-α-シクロプロピルカルボニルベンジルプロマイド

3-(2-クロロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジンの代わりに、2-クロロベンジルシクロプロピルケトンを用いて、参考例18と同様にして、目的化合物を赤色油状物として83%の収率で得た。

NMRスペクトル(CDCI₃, δ) : 0.80-1.20(4H, m), 2.04-2.16(1H, m), 6.18(1H, s), 7.20-7.60(4H, m)。

マスペクトル(CI, m/z) : 275(M⁺+3), 193。

【0139】参考例22

2-クロロベンジル 4-フルオロフェニルケトン

2-フルオロベンジルプロマイドおよびシクロブタンカルボニルクロライドの代わりに、それぞれ、2-クロロベンジルプロマイドと4-フルオロベンゾイルクロライドを用いて、参考例13と同様にして、目的化合物を無色粉末として34%の収率で得た。

NMRスペクトル(CDCI₃, δ) : 4.40(2H, s), 7.10-7.45(6H, m), 8.04-8.10(2H, m)。

マスペクトル(CI, m/z) : 249(M⁺+1), 213。

【0140】参考例23

2-フルオロベンジル イソプロピルケトン

2-クロロベンジルプロマイドおよびシクロプロピルシアニドの代わりに、それぞれ、2-フルオロベンジルクロライドおよびイソブチロニトリルを用いて、参考例4と同様にして、目的化合物を無色油状物として25%の収率で得た。

NMRスペクトル(CDCI₃, δ) : 1.15(6H, d, J=7.5Hz), 2.75(1H, septet, J=7.5Hz), 3.78(2H, s), 6.97-7.30(4H, m)。

63

マススペクトル (CI, m/z) : 181 (M^+ +1), 109.

[0141] 参考例24

2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ
[3, 2-c] ピリジン塩酸塩

(a) 5-アセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ
[3, 2-c] ピリジン

エタノール200ml中に、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン塩酸塩35.1g (200mmol) 及び28%ナトリウムメチラート38.57g (200mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。析出した無機塩を濾過して除いた後、濾液を減圧で濃縮乾固した。攪拌下に無水酢酸50mlを一度に加え、そのまま室温で1時間攪拌した。反応液を減圧で濃縮乾固して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: トルエン: 酢酸エチル=6:4) に付し、目的化合物29.32gを黄色油状物として得た。

(b) 5-アセチル-2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン

90%発煙硝酸4.2g (60mmol)を含む酢酸溶液30mlに、5-アセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン5.43g (30mmol)を含む無水酢酸溶液20mlを10~18℃で1時間を要して滴下した。そのまま18℃以下で1時間攪拌した後、反応混合物を氷水中へ注加し、塩化メチレンで抽出した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で濃縮して得られた残渣をn-ヘキサン-トルエンで再結晶し、目的化合物4.46gを黄色結晶として得た。

NMRスペクトル ($CDCl_3$, δ) : 2.19及び2.21 (計3H, 各s), 2.82-3.05 (2H, m), 3.80及び3.95 (計2H, 各t, J=5.7Hz), 4.55及び4.66 (計2H, 各s), 7.66 (1H, s).

マススペクトル (CI, m/z) : 227 (M^+ +1)。

(c) 2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ
[3, 2-c] ピリジン塩酸塩

参考例24(b)で得られた5-アセチルニトロ体2.38g (10.53mmol)を10%塩酸60ml中で、2時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮乾固して、目的化合物2.19gを褐色結晶として得た。

NMRスペクトル (CD_3OD , δ) : 3.22 (2H, t, J=6.2Hz), 3.60 (2H, t, J=6.2Hz), 4.31 (2H, s), 7.87 (1H, s)

マススペクトル (CI, m/z) : 185 (M^+ +1)。

[0142] 参考例25

4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [3, 2-c] ピリジン

64

2-フリルエチルアミン (例えば, Brit., J. Pharmacol., 9, 376 (1954) に記載の化合物) 5.1g (46mmol) に37%ホルムアルデヒド水溶液3.7g (46mmol)を室温下、滴下した。そのまま約15分間攪拌した後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ジエチルエーテルを減圧留去した。残渣にジメチルホルムアミド5mlを加え、乾燥塩化水素3.6g (100mmol)を含むジメチルホルムアミド15ml中に、上記残渣のジメチルホルムアミド溶液を室温下、滴下した。そのまま3時間攪拌後、大部分のジメチルホルムアミドを減圧留去した。水および0.1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、pHを約11にし、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: クロロホルム: メタノール=50:1) で精製し、目的化合物を褐色油状物として27%の収率で得た。

NMRスペクトル ($CDCl_3$, δ) : 3.10-3.20 (4H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 6.20 (1H, s), 7.27 (1H, s).

マススペクトル (CI, m/z) : 124 (M^+ +1)。

[0143] 参考例26

2-フルオロベンジル 2-フルオロシクロプロピルケトン

シクロブタンカルボニルクロライドの代わりに、2-フルオロシクロプロパンカルボニルクロライドを用いて、参考例13と同様にして、目的化合物を無色油状物として27%の収率で得た。

NMRスペクトル ($CDCl_3$, δ) : 1.38-1.58 (2H, m), 2.34-2.56 (1H, m), 3.90 (2H, s), 4.54-4.61及び4.86-4.93 (計1H, 各m), 7.05-7.35 (4H, m).

マススペクトル (CI, m/z) : 197 (M^+ +1), 109.

[0144] 参考例27

2-フルオロ- α -(2-フルオロシクロプロピルカルボニル)ベンジルプロマイド

3-(2-クロロベンジル)-5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジンの代わりに、2-フルオロベンジル 2-フルオロシクロプロピルケトンを用いて、参考例18と同様にして、目的化合物を無色油状物として76%の収率で得た。

NMRスペクトル ($CDCl_3$, δ) : 1.44-1.73 (2H, m), 2.54-2.76 (1H, m), 4.54-4.68及び4.85-4.99 (計1H, 各m), 5.93 (1H, s), 7.05-7.60 (4H, m).

マススペクトル (CI, m/z) : 277 (M^+ +2), 275 (M^+), 195.

フロントページの続き

(72)発明者 杉立 収寛
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株
式会社内
(72)発明者 木村 富美夫
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 井上 輝比古
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内
(72)発明者 西野 繁栄
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内
(72)発明者 津▲ざき▼ 康則
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内